Brest 1972

N° d'ordre : 1

N° d'enregistrement au C.N.R.S.

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

Unité d'Enseignement et de Recherche

SCIENCES de la MATIERE et de la MER

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de L'UNIVERSITE de BRETAGNE OCCIDENTALE

Mention Sciences

par

MICHEL BABOULENE

SUR LA SYNTHESE ET LA REACTIVITE D'ALCOYL CYCLOPROPYL CETONES FONCTIONNELLES
A PARTIR DE CARBANIONS β-CETOPHOSPHONATES

Soutenue le 28 JAN. 1972 devant la commission d'examen

President M. P. SAUMAGNE, Professeur

Examinateurs
M. R. ROYER, Directeur de Recherches au C.N.R.S.
M. G. MARTIN, Professeur
M. G. STURTZ, Maître de Conférences

N° d'ordre : 1

N° d'enregistrement au C.N.R.S.

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

Unité d'Enseignement et de Recherche

SCIENCES de la MATIERE et de la MER

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de L'UNIVERSITE de BRETAGNE OCCIDENTALE

Mention Sciences

par

MICHEL BABOULENE

SUR LA SYNTHESE ET LA REACTIVITE D'ALCOYL CYCLOPROPYL CETONES FONCTIONNELLES A PARTIR DE CARBANIONS β-CETOPHOSPHONATES

Soutenue le devant la commission d'examen

President M. P. SAUMAGNE, Professeur

Examinateurs
M. R. ROYER, Directeur de Recherches au C.N.
M. G. MARTIN, Professeur
M. G. STURTZ, Maître de Conférences

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Hétéro-Organique de l'U.E.R. des Sciences Exactes et Naturelles de l'Université de Bretagne Occidentale sous la direction de Monsieur G. STURTZ, Maître de Conférences. Je tiens à lui exprimer ma respectueuse et profonde gratitude pour son accueil et pour les conseils qu'il m'a toujours prodigués, avec la plus grande bienveillance au cours de cette recherche.

Je suis très reconnaissant à Monsieur P. SAUMAGNE, Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale, de l'honneur qu'il me fait en présidant la commission d'examen.

Qu'il me soit permis de remercier Monsieur R. ROYER, Directeur de Recherches au C.N.R.S., Chef du Service Chimie à la Fondation Curie de l'Institut du Radium et Monsieur G. MARTIN, Professeur à l'Université de Nantes, pour avoir accepté de juger ce mémoire.

Ce travail a pu être mené à bien grâce à l'appui de la Direction des Recherches et Moyens d'Essais. Que Monsieur le Professeur J.E. DUBOIS, son Directeur, veuille bien agréer l'expression de ma profonde gratitude.

Que tous mes camarades de laboratoire trouvent ici mes remerciements pour leurs témoignages de sympathie. Je remercie enfin tous ceux dont l'aide technique a permis la réalisation de ce mémoire et plus particulièrement Mademoiselle A. CUEFF et Messieurs CASTEL, COPPILLET et MARC.

A ma femme,

A mes Parents.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545816_0046

Jo voi ma noiriça gasconha,
tu que m'as apopat, que n'ajas pas vergonha,
que mon pair, mos aujous, los antics e mès vièlhs,
quan m'apéran lor hilh, n'abaishen pas los uelhs ...

Guilhem ADER

INTRODUCTION

L'incorporation d'un noyau cyclopropanique dans des molécules possédant des activités physiologiques apparaît comme pouvant éventuellement modifier ces propriétés. Les méthodes chimiques d'introduction de cette structure ne sont pas toujours aisées à mettre en oeuvre.

Nous décrivons dans ce travail une méthode de formation du cycle trigonal qui, quoique peu employée jusqu'à présent, semble capable d'apporter par ses qualités propres des possibilités originales dans cette chimie des petits cycles.

Cette méthode consiste en la condensation de divers carbanions β-cétophosphonates sur différents époxydes. Elle nous permettra d'atteindre des α-amino-cétones α'-cyclopropaniques et des dérivés du chlorométhyl-1 parafluoro benzoyl-2 cyclopropane.

Nous ne développerons ici que la partie chimique, résumant à la fin de cette étude, les résultats pharmacologiques que nous possédons.

Le premier chapitre sera consacré à l'exposé de cette méthode de synthèse et le mécanisme de l'élaboration de ces α-amino-cétones α'-cyclopropaniques sera envisagé.

Devant l'importance d'une connaissance tridimentionnelle des structures chimiques dans l'interprétation de leurs propriétés biologiques, il était intéressant d'étudier certaines méthodes physico-chimiques susceptibles de donner des informations concernant la stéréo-chimie de ces molécules. Les résultats fournis par les spectres de résonance magnétique nucléaire et d'absorption en infra-rouge nous permettront d'en discuter. Ce sera l'objet de notre deuxième chapitre

auquel nous adjoindrons quelques exemples de réactions chimiques de ces α-aminocétones α'-cyclopropaniques.

Le troisième chapitre constituera un élargissement de l'intérêt pratique offert par cette méthode de synthèse. Nous nous sommes intéressés à des composés, les pipéridino méthyl-1 parafluoro-benzoyl-2 cyclopropanes, dont la préparation présente de réelles difficultés tant dans la synthèse proprement dite que dans la généralisation des procédés employés.

CHAPITRE I

SYNTHESE D'α-AMINO-CETONES α'-CYCLOPROPANIQUES

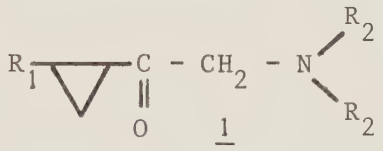
PLAN

I - INTRODUCTION
II - GENERALITES
III - RESULTATS EXPERIMENTAUX
IV - MECANISME ENVISAGE
V - PARTIE EXPERIMENTALE

I. INTRODUCTION

En vue de procéder à une étude structure-activité sur des composés susceptibles de potentialiser des propriétés pharmacologiques, il nous a paru intéressant d'essayer de réunir dans une même molécule le groupement cyclopropyle et la fonction α-amino-cétone. Il est connu que ces deux structures, prises séparément, possèdent diverses activités physiologiques importantes (1), (2), (3). La fonction α-amino-cétone permet, de plus, de passer aisément aux α-amino-alcools, composés biologiquement actifs par excellence.

Nous nous sommes donc attachés à étudier la synthèse d'α-amino-cétones α'-cyclopropaniques de structure générale 1 :



1

II. GENERALITES

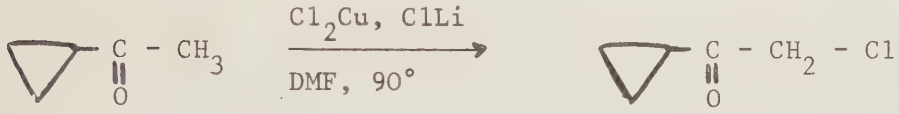
Si les α-amino-cétones aliphatiques et aromatiques sont nombreuses dans la littérature, aucun travail n'existe quant aux dérivés cyclopropaniques correspondants 1. Cependant, les réactions de synthèse et la réactivité du cycle trigonal ont fait l'objet de nombreuses publications (4) à (11). Elles peuvent éventuellement nous guider dans le choix d'une synthèse de ces nouveaux composés.

En conséquence, deux schémas généraux pouvaient, semble-t-il, être imaginés :

- création du noyau cyclopropanique suivie de l'élaboration de la fonction amino-cétone ;
- création du noyau cyclopropanique sur une structure aliphatique possédant déjà la fonction amino-cétone.

La première voie nécessitait l'accès aux α-halogéno méthyl-cétones α'-cyclopropaniques. Le passage aux α-amino-cétones α'-cyclopropaniques devenait possible dès lors par substitution nucléophile d'une amine.

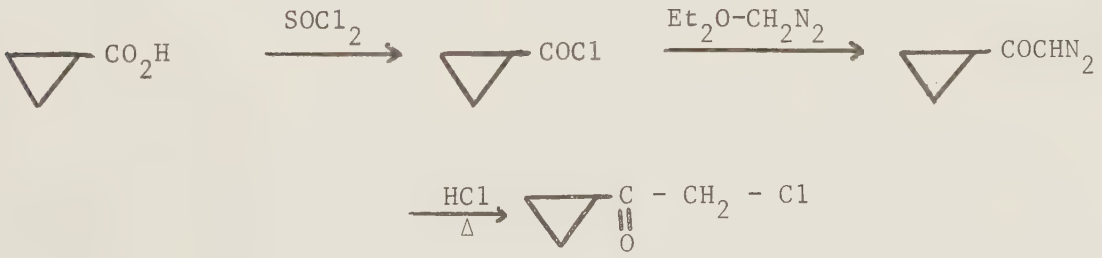
E.M. KOSOWER et Coll. (12) décrivent une réaction conduisant à la formation de α-chlorométhylcétone α'-cyclopropanique par action du chlorure cuivrique dans le diméthyl formamide (DMF), en présence de chlorure de lithium, sur la méthyl cyclopropyl cétone.



Les résultats ne sont pas très encourageants puisqu'on aboutît à un mélange de mono et de dichloro cétones difficilement séparables. L'intérêt préparatif de cette synthèse reste donc très limité.

Plus récemment, M. HANACK et H. EGGENSPERGER (13) ont publié une préparation qui permet d'obtenir plus facilement ces halogéno-méthyl cétones cyclopropaniques. Elle consiste à traiter le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique par une solution éthérée de diazométhane en vue d'obtenir la diazocétone cyclopropanique correspondante.

Un reflux de cette dernière, en présence d'acide chlorhydrique concentré, conduit avec un bon rendement (80 %) à la chlorométhyl cétone :



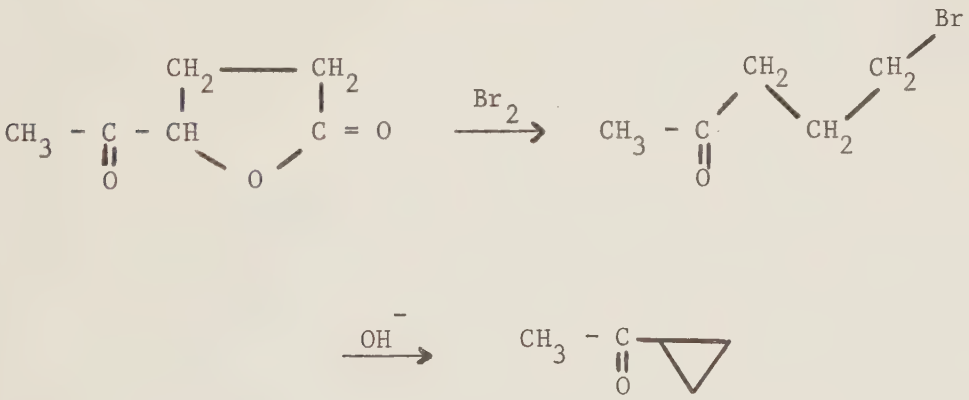
Cependant on sait que les centres électrophiles des cétones α-halogénées sont variés et la réaction qui s'en suit n'est pas toujours univoque (14). Aussi dans un premier temps, avons-nous recherché si par la deuxième voie envisagée nous parvenions à une réaction plus accessible.

Elle exigeait d'inclure sur une structure aliphatique α-amino-cétonique, le noyau cyclopropanique. Pour cela, il fallait essayer d'appliquer l'une des différentes réactions connues conduisant à cette cyclisation trigonale.

Rappelons brièvement les méthodes les plus générales.

1. Réaction de CANNON (15) généralisée par JULIA (16)

L'α-acétyl butyrolactone réagit avec le brome pour donner, après décarboxylation, l'α-bromopentanone qui peut être cyclisée, en milieu basique, en méthyl cyclopropyl cétone.

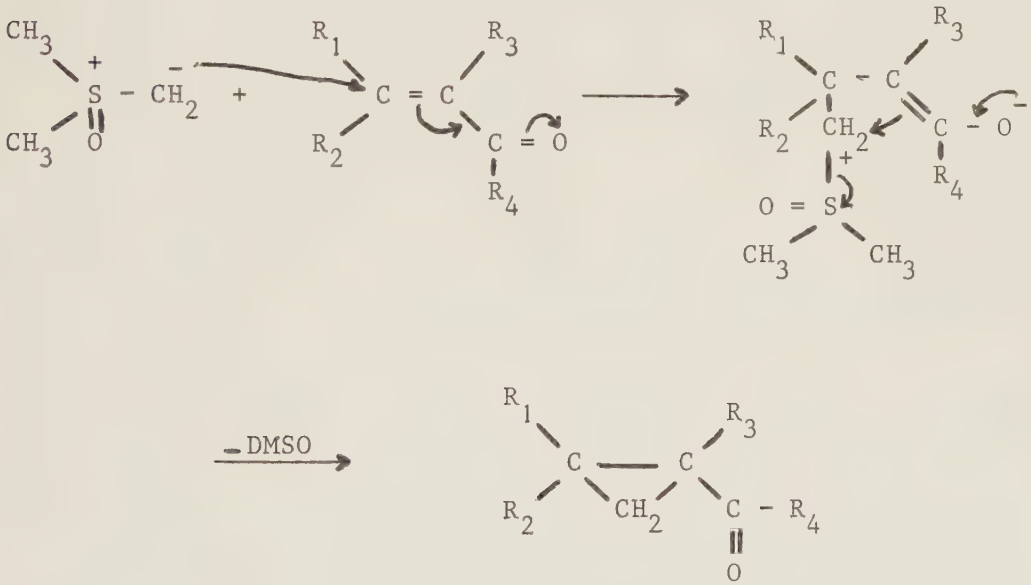


Cette réaction fut utilisée par M. JULIA et Coll. (16) notamment pour la synthèse de "méthyl homoterpènes". De part les difficultés d'obtention des produits de départ, elle semblait difficilement utilisable dans notre cas.

2. Réaction de COREY (17)

Elle utilise la grande réactivité du méthylide de diméthyl oxosulfonium.

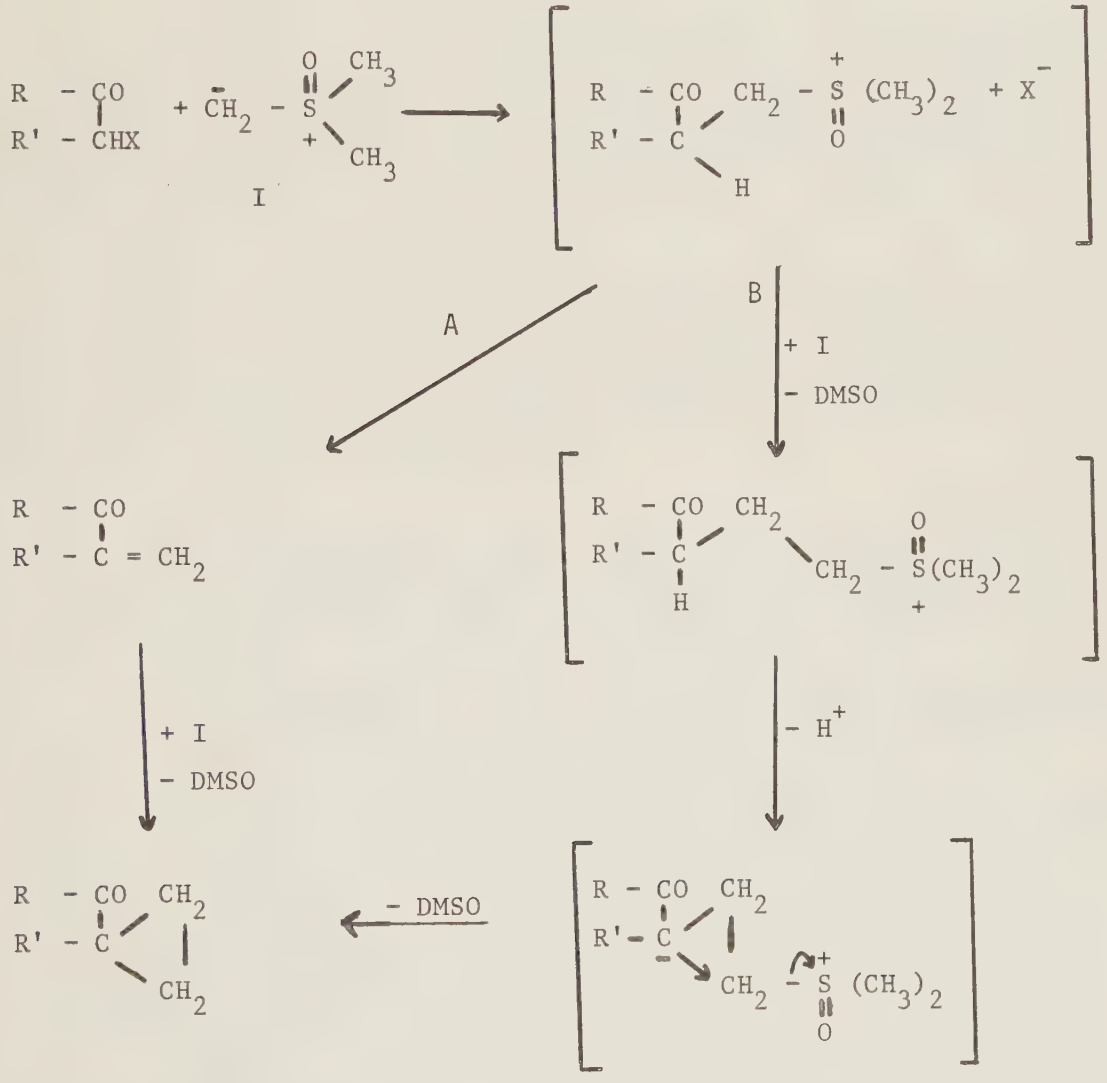
Le méthylide de diméthyl oxosulfonium s'additionne en - 1,4 sur certaines cétones α-éthyléniques. On obtient la cétone cyclopropanique selon une réaction de γ élimination.



Cependant, cette réaction semble difficilement généralisable. En effet, certaines cétones aliphatiques conduisent à des échecs. C. AGAMI (18) rapporte une réaction négative à partir de la trans pentène-2 one-4 bien que la néopentyl-2 pentène-2 one-3 et la méthyl-2

hexène-3 one-5 donnent respectivement les cétones cyclopropaniques correspondantes (10). La réaction est d'ailleurs plus aisée avec les cétones alicycliques et aromatiques. En ce qui nous concerne, elle nécessitait, en plus, la formation d'α-amino-cétones α',β'-éthyléniques, composés qui apparaissent difficilement accessibles.

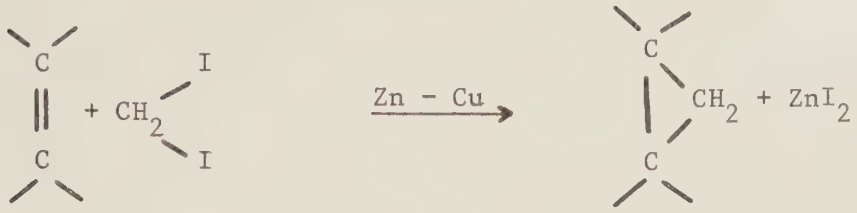
Récemment, P. BRAVO et Coll. (19) ont signalé une application intéressante de cet ylide de COREY pour l'obtention de cyclopropyl cétones à partir de cétones α-halogénées. Ces auteurs proposent deux schémas réactionnels :



Le chemin A se ramène à la réaction classique de COREY à partir d'énones conjuguées (17).

3° Réaction de SIMMONS-SMITH (20)

L'iodure de méthylène s'additionne sur une double liaison en présence du couple zinc-cuivre selon un mécanisme assez complexe.



Mais, dans son application à certaines cétones α-éthyléniques, on constate un empêchement à la fixation du complexe électrophile CH_2ZnI_2 provenant sans doute de l'influence de la liaison carbonyle (21), (22).

En conclusion, pour obtenir à partir de l'une de ces réactions, les α-amino-cétones α'-cyclopropaniques, il aurait fallu partir de composés difficilement accessibles et, à notre connaissance, non décrits dans la littérature.

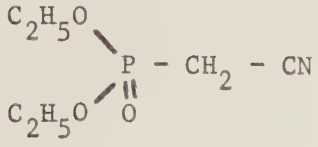
D'autre part, il ne nous semblait guère possible d'utiliser des réactions encore moins générales que nous citons cependant pour mémoire :

cyclisation photochimique (23), rétrogradation de cycle (24), réarrangement homoallylique (25), réactions par carbènes (26).

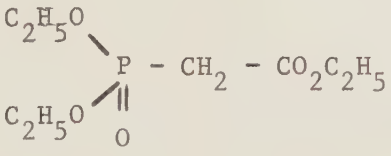
Aussi, avons-nous orienté notre recherche dans une nouvelle direction. Nous avions la possibilité d'utiliser la réaction développée par G. STURTZ (27). Celle-ci conduit, en effet, par action des carbanions β-cétophosphonates sur les époxydes, à la synthèse de cyclopropyl cétones.

Ainsi, si les alcoylidènes triphényl phosphoranes de WITTIG (28) semblent réagir avec difficultés sur les époxydes et conduisent à un mélange de divers composés, les carbanions phosphonates les remplacent avantageusement (29). C'est ainsi que W.S. WADSWORTH et W.D. EMMONS (30) ont montré que les carbanions du cyanométhyl

phosphonate de diéthyle 2 et de l'acétate d'éthyle phosphonate de diéthyle 3 peuvent conduire à la formation des composés cyclopropaniques correspondants.



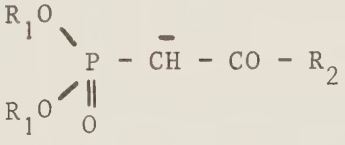
2



3

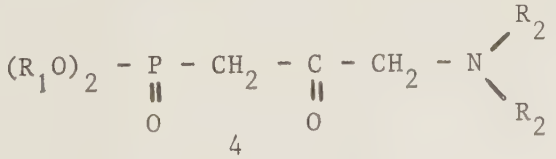
L'attaque de l'hydrure de sodium (HNa), sur le phosphonate permet la formation du carbanion correspondant. Celui-ci va réagir sur un époxyde pour donner le dérivé cyclopropanique :

W.S. WADSWORTH et W.D. EMMONS avaient constaté l'importance de l'activation du carbone en α du groupement phosphoryle : P = O. C'est pourquoi les carbanions des β-cétophosphonates



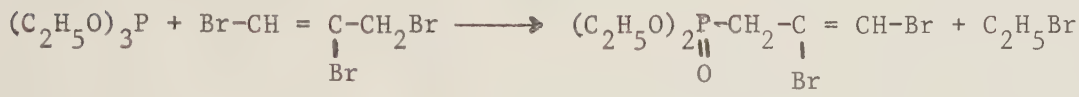
révélèrent posséder cette propriété. Ils purent donc être utilisés pour la synthèse de cyclopropyl cétones (27).

Nous pouvions, dès lors, envisager d'atteindre, en une seule étape, les composés cyclopropaniques 1. Pour cela, il était nécessaire, dans un premier temps, de préparer les γ-amino β-cétophosphonates 4.



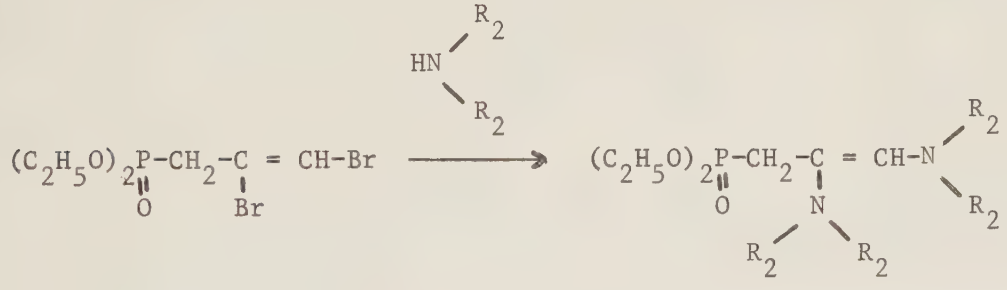
4

G. STURTZ (31) a montré que ces composés 4 peuvent devenir très accessibles à partir du (dibromo-2,3 propène) yl phosphonate de diéthyle 5. Ce dernier est obtenu par une isomérisation d'ARBUZOV entre le phosphite de triéthyle et le tribromo-1,2,3 propène-2 (cis-trans).

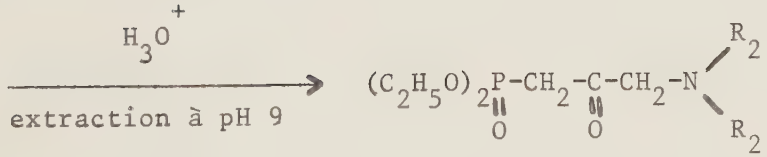


5

L'addition du (dibromo-2,3 propène) yl phosphonate de diéthyle 5 à une solution d'amine (non tertiaire) dans l'éther conduit à une ène diamine 6. Son hydrolyse acide suivie d'une extraction à pH basique permet d'isoler les γ-amino β-cétophosphonates 4 (32).



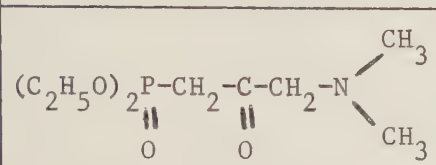
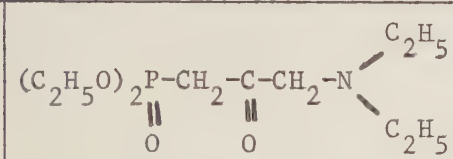
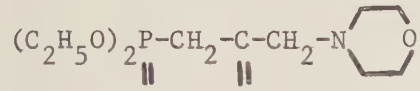
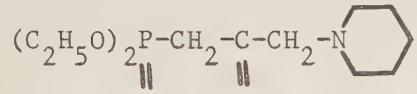
5 6



4

Les caractéristiques des divers γ-amino β-cétophosphonates de diéthyle obtenus sont répertoriés dans le tableau I.

TABLEAU I

N°	Produits	formule brute	Eb/mn	$n_D^{t°}$	Rdt %
1		$C_9H_{20}NO_4P$	$99°/_{0,1}$	$1,4470/_{21°}$	65
2		$C_{11}H_{24}NO_4P$	$118°/_{0,4}$	$1,4485/_{21°}$	70
3		$C_{11}H_{22}NO_5P$	$150°/_{0,01}$	$1,4702/_{22°}$	75
4		$C_{12}H_{24}NO_4P$	$148°/_{0,05}$	$1,4661/_{24°}$	72

Nous pouvions, dès lors, tenter une extension de la réaction des β-cétophosphonates à partir de ces γ-amino β-cétophosphonates jusqu'alors inconnus.

III - RESULTATS EXPERIMENTAUX

a) Elaboration du carbanion

La structure chimique de ces γ-amino β-cétophosphonates de diéthyle 4 laissent entrevoir deux pôles possibles dans la formation du carbanion correspondant :

$(C_2H_5O)_2P(O)\overset{1}{\bar{C}H} - COCH_2N\begin{matrix}R_2\\R_2\end{matrix}$ ou $(C_2H_5O)_2P(O)CH_2\overset{3}{COCH}N\begin{matrix}R_2\\R_2\end{matrix}$

En effet si on relie en première approximation la mobilité des protons situés sur les carbones de part et d'autre de la fonction carbonyle à la mesure de leur déplacement chimique, on remarque que celles-ci correspondent à des valeurs assez voisines.

TABLEAU II

N°	composés	δ CH_2-P en ppm doublet centré à :	δ CH_2-N en ppm
1	$(C_2H_5O)_2P(O)CH_2COCH_2-N(CH_3)_2$	3,11	3,15
2	$(C_2H_5O)_2P(O)CH_2COCH_2-N(C_2H_5)_2$	3,15	3,26
3	$(C_2H_5O)_2P(O)CH_2COCH_2-N$ (morpholine)	3,11	3,19
4	$(C_2H_5O)_2P(O)CH_2COCH_2-N$ (pipéridine)	3,16	3,13

Cependant nous avons pû nous rendre compte, par une étude de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) que le carbanion phosphonate ne se forme que sur le carbone C_1 :

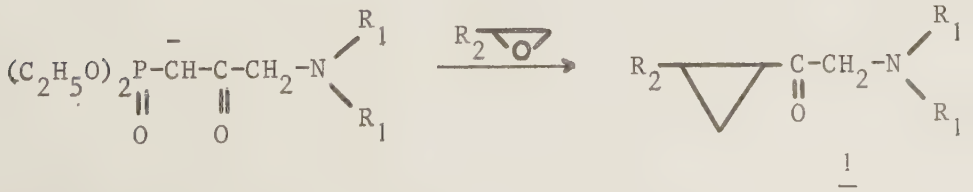
Nous avons, dans ce but, isolé le carbanion phosphonate du diméthyl amîno-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle (I n° 1) et comparé son spectre de résonance magnétique nucléaire à celui du phosphonate de départ. Nous y relevons le singulet caractéristique des protons du carbone C_3 inchangé à 2,66 ppm alors que le doublet des protons du carbone C_1 disparaît au profit d'un doublet centré à 3,39 ppm (J ∿ 18 Hz) et dont l'intégration correspond à un seul proton.

Des résultats identiques sont obtenus à partir des carbanions des morpholino-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle (I n° 3) et pipéridino-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle (I n° 4).

Nous pouvons rapprocher ces données de celles rapportées par F.A. COTTON et R.A. SCHUNN (33). Ces auteurs isolent, en effet, le sel de sodium du carbanion de l'acétone phosphonate de diéthyle par traitement, dans le benzène, de ce composé avec du sodium métallique. Il est à noter, également, l'impossibilité d'obtenir un bi-carbanion même en utilisant un excès d'hydrure de sodium conjointement à une élévation de la température.

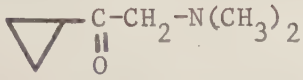
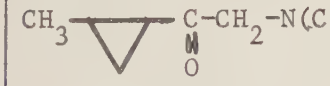
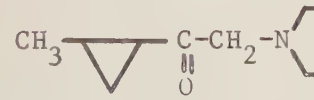
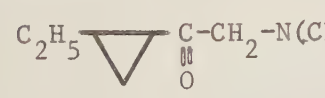
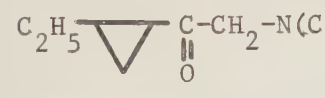
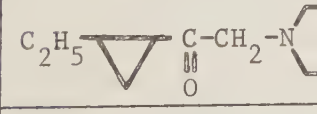
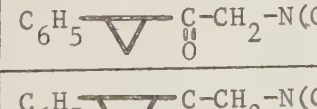
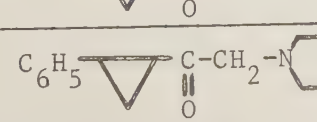
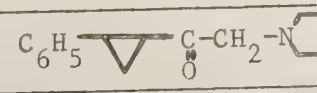
b) Passage aux cétones cyclopropaniques

La formation du carbanion s'obtient donc par addition du γ-amino β-cétophosphonate à une suspension d'hydrure de sodium (HNa) dans du diméthoxy-1,2 éthane anhydre (DME). L'époxyde fraîchement distillé est ensuite ajouté. On porte alors le mélange à 110° durant 20 h au moyen d'un autoclave. Après refroidissement et hydrolyse basique, l'extraction conduit, en une seule étape, aux α-amino-cétones α'-cyclopropaniques 1 correspondantes :



Nous avons rassemblé dans le tableau III, les différentes α-amino-cétones α'-cyclopropaniques obtenues.

TABLEAU III

Essai	Produits obtenus	Formule brute	Eb/mm	$n_D^{t°}$	Rdt%
1		$C_7H_{13}ON$	$57°/_{16}$	$1,4454/_{21°}$	20
2		$C_8H_{15}ON$	$80°/_{18}$	$1,4453/_{21°}$	47
3		$C_{10}H_{19}ON$	$91°/_{11}$	$1,4478/_{23°}$	54
4		$C_{10}H_{17}O_2N$	$88°-90°/_{0,3}$	$1,4777/_{22°}$	40
5		$C_{11}H_{19}ON$	$92°/_{1}$	$1,4759/_{21°}$	65
6		$C_9H_{17}ON$	$88°-90°/_{18}$	$1,4372/_{21°}$	40
7		$C_{11}H_{21}ON$	$98°-100°/_{13}$	$1,4536/_{90°}$	30
8		$C_{11}H_{19}O_2N$	$90°/_{0,03}$	$1,4697/_{21°}$	48
9		$C_{12}H_{21}ON$	$82°/_{0,05}$	$1,4783/_{20°}$	50
10		$C_{13}H_{17}ON$	$86°-88°/_{0,05}$	$1,5232/_{18°}$	40
11		$C_{15}H_{21}ON$	$130°/_{0,05}$	$1,5028/_{19°}$	25
12		$C_{15}H_{19}O_2N$	$145°/_{0,03}$	$1,5380/_{16}$	50
13		$C_{16}H_{21}ON$	$125°/_{0,03}$	$1,5289/_{15}$	65

Ces résultats appellent quelques remarques. Ainsi, l'oxyde d'éthylène, du fait probablement d'une symétrie, conduit à des rendements médiocres. L'oxyde de styrène, d'après les résultats reportés dans le tableau III, fournit par contre, d'excellents rendements. L'effet stabilisateur du groupement phényle peut être considéré comme favorable à la réaction. Notons, enfin, que divers essais de condensation de ces carbanions phosphonates sur l'épichlorhydrine ont conduit à des mélanges résineux, non identifiables.

Au niveau de la réactivité des différents phosphonates, il semble très difficile de tirer des conclusions générales : la stabilité thermique du phosphonate jouant semble-t-il un rôle important. Il y aurait lieu d'effectuer une étude par résonance magnétique nucléaire en variation de température. L'analyse des spectres obtenus offrirait alors la possibilité d'une discussion en fonction de ces différents phosphonates.

On étudiera en détail dans le chapitre II la stéréochimie de ces composés, mais on peut signaler dès à présent que, dans le cas où l'isomérie cis-trans existe, les effets de solvant en résonance magnétique nucléaire nous montrent que le composé formé est uniquement le trans. Ceci nous amène à discuter du mécanisme possible de la réaction.

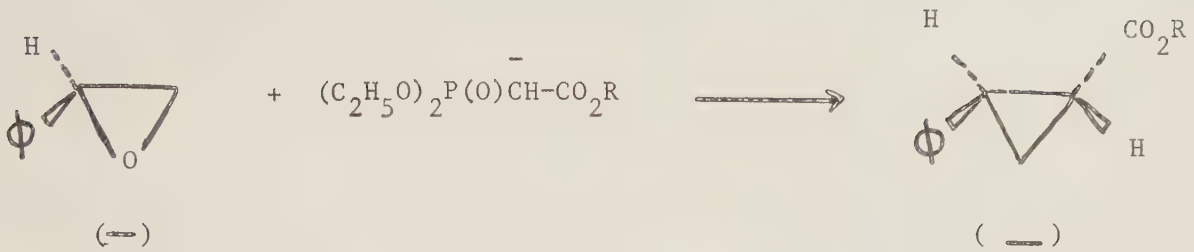
IV - MECANISME ENVISAGE

Si certaines étapes du mécanisme de la réaction d'HORNER-EMMONS dans le cas de l'obtention de dérivés éthyléniques semblent maintenant connues, les difficultés d'interprétation de la formation des composés cyclopropaniques sont encore réelles et peu de travaux ont été publiés les concernant.

Rappelons brièvement les résultats acquis à partir des β-oxy-anions phosphonates. L'addition du carbanion phosphonate sur un composé carbonylé apparaît comme réversible tant en milieu protique (34) qu'en milieu aprotique (35), la stéréochimie de la réaction demeurant sous la dépendance des vitesses de rétroaldolisation et d'élimination des bétaïnes érythro et thréo formées (36).

Dans le cas des dérivés cyclopropaniques, I. TOMOSKOZI (37), (38) a montré que l'action du carbanion du carbéthoxy méthylène phosphonate de diéthyle sur l'oxyde de styrène, optiquement actif, conservait cette activité optique et qu'il y avait inversion de la configuration du

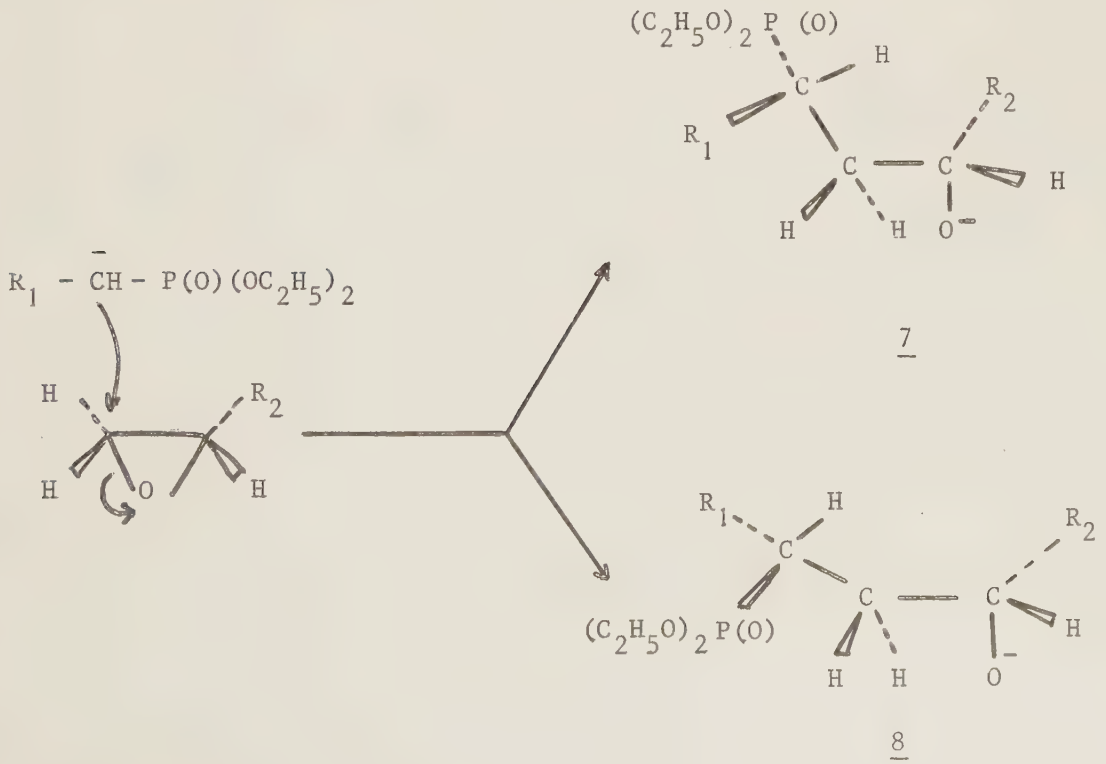
carbone chiral de l'oxiranne :



(—) (—)

Comme il paraît logique d'admettre qu'à l'inverse du mécanisme réactionnel observé avec les composés carbonylés, l'ouverture de l'époxyde n'est pas une réaction réversible, la stéréospécificité doit être envisagée soit au niveau de l'attaque du carbanion soit au cours d'un réarrangement ultérieur.

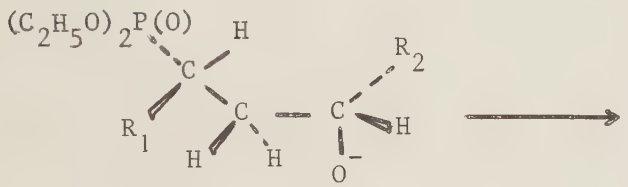
La recherche de la stéréosélectivité lors de l'attaque du carbanion semble difficilement admissible étant donné la structure électronique du carbanion. Le processus d'ouverture de l'époxyde doit donc déboucher sur la formation des deux diastéréoisomères 7 et 8.



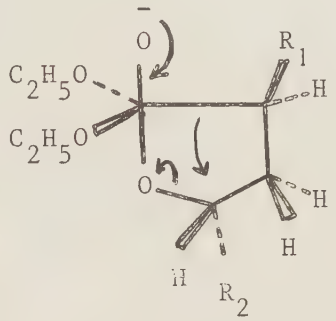
7

8

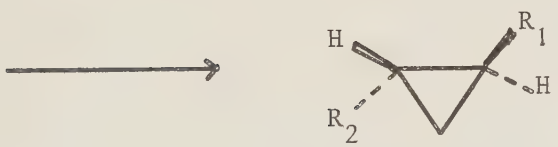
Si on envisage une élimination ultérieure par l'intermédiaire d'un dérivé phosphoré pentacoordoné, les deux anions précédents ne peuvent évoluer que vers deux intermédiaires également diastéréoisomères 9 et 10, conduisant respectivement aux composés isomères trans et cis cyclopropanes.



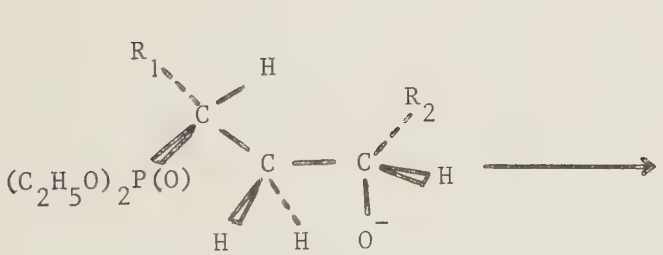
7



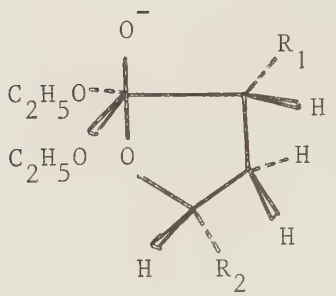
9



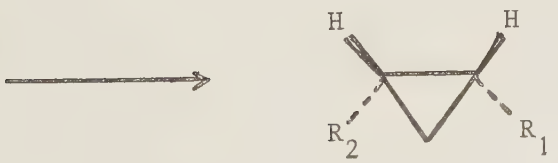
"trans"



8

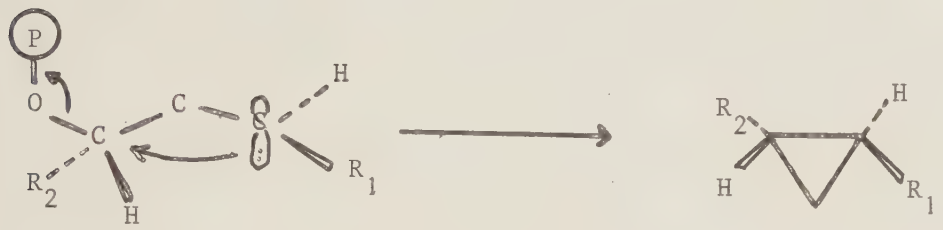


10



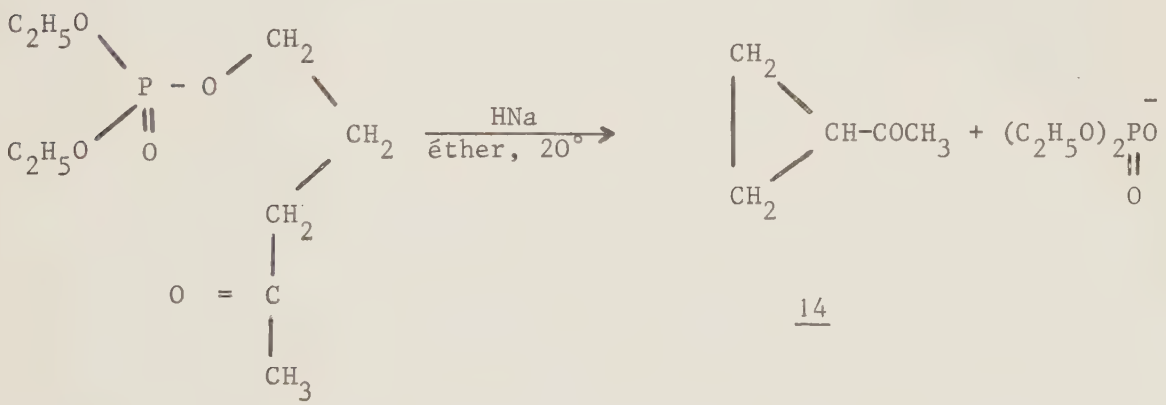
"cis"

Il n'est pas impossible que la stéréochimie ne s'établisse que lors d'une étape ultérieure. Dans ce cas, l'ouverture des anions pentacoordinés 9 et 10 conduit à un seul carbanion cétophosphate 11. Celui-ci prendrait une conformation privilégiée par rapport au groupe partant pour produire une attaque nucléophile sur le carbone qui le supporte, avec formation d'un seul isomère cyclopropanique : le trans 12.



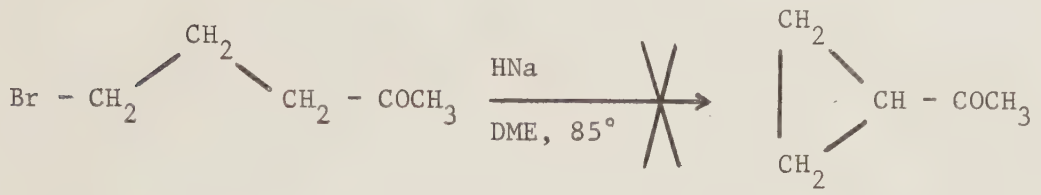
11 12

Nous avons, en effet, pu mettre en évidence l'extrême mobilité du groupe partant phosphate au cours de réactions dans les γ-cétophosphates (39). C'est ainsi que l'oxo-4 pentyl phosphate de diéthyle 13 donne, à température ambiante, par action de l'hydrure de sodium en dispersion dans l'éther, la cyclopropyl méthyl cétone 14.



13 14

Par contre, la cétone bromée correspondante, à savoir la γ-bromo pentanone 15, ne donne, dans des conditions identiques, aucune réaction même à reflux du diméthoxy-1,2 éthane (85°).



15

Malheureusement, nous n'avons pû obtenir le phényl-1 oxo-4 pentyl phosphate qui nous aurait donné une indication sur la stéréochimie de la réaction.

Il ne nous est donc pas encore possible de déterminer avec certitude les différents stades réactionnels. Nous voudrions, cependant, souligner l'importance de cette réaction concernant la synthèse de dérivés cyclopropaniques fonctionnels. Ces composés sont, en effet, impossibles à atteindre aussi bien par la réaction de WITTIG à partir des phosphoranes que par une autre voie en une suite d'étapes aussi courte.

PARTIE EXPERIMENTALE

Dans les composés phosphorés, nous numérotons la chaîne carbonée en partant du carbone lié au phosphore. Tous les produits de départ sont commerciaux à l'exception du tribromo-1,2,3 propène qui a été synthétisé à partir de bromure de propargyle (40). Les spectres infrarouge ont été effectués au moyen d'un appareil infracord PERKIN-ELMER, modèle 257, en film mince entre deux lames de NaCl. On note pour l'absorption :

F = Forte intensité ; m = moyenne intensité ; f = faible intensité.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés sur un appareil JEOL C 60 HL en prenant, comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS).

Pour les produits solides, les points de fusion sont pris par projection sur un banc Kofler.

Les analyses centésimales ont été accomplies par le service central de microanalyse du C.N.R.S.

PREPARATION des PHOSPHONATES

(dibromo-2,3 propène-2) yl phosphonate de diéthyle : 5

Dans un tricol de 500 cm^3 muni d'une agitation, d'une ampoule isobare, d'un thermomètre et d'une petite colonne à distiller, on place 1 mole de tribromo-1,2,3 propène-2 (cis-trans). On chauffe jusqu'à 120° et on y ajoute goutte à goutte 1,1 mole de phosphite triéthylique. A l'addition la température qui atteint 130°-140° est

maintenue de façon à distiller le bromure d'éthyle formé. L'addition terminée, le mélange réactionnel est chauffé à 140°-145° durant 30 mn afin de parfaire la réaction.

Le phosphonate est alors distillé sous le vide de la pompe.

$$Eb_{0,7} = 125° \; ; \; n_D^{21} = 1,5090 \; ; \; Rdt = 84 \; \%$$

Analyse : $C_7H_{13}O_3Br_2P$

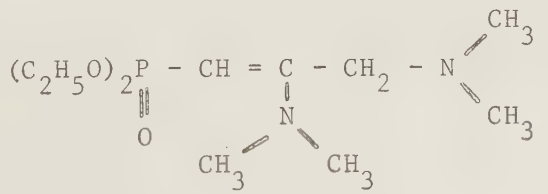
Calc. %	C 25,02	H 3,90	Br 47,56
Tr.	25,49	3,97	47,10

spectre IR : ν - C = C dédoublée à 1590 cm^{-1} et à 1605 cm^{-1} (F)

ν P = O très intense à 1252 cm^{-1}

Diméthyl amino-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle : I n° 1

Dans un tricol de 1000 cm^3 muni d'une agitation, d'une ampoule isobare et d'un réfrigérant ascendant à carboglace, est versée une solution d'1 mole de diméthylamine dans 200 cm^3 d'éther anhydre. On ajoute goutte à goutte 0,4 mole de (dibromo-2,3 propène-2) yl phosphonate de diéthyle. Avec l'addition de quelques cm^3 d'amine on note l'apparition du précipité blanc de bromhydrate d'amine. L'agitation est maintenue 4 heures à température ordinaire après la fin de l'addition. Puis on filtre le mélange réactionnel sur buchner et on lave le précipité à l'éther anhydre. On chasse les solvants du filtrat sous vide de la trompe. Il reste le (bis diméthylamino-2,3 propène-1) yl phosphonate de diéthyle.



spectre IR : ν C = C : 1572 cm^{-1} (F)

ν P = O : 1227 cm^{-1} (F)

ν-C = CH : 860 cm^{-1} (m)

Hydrolyse

L'énediamine est additionnée de 100 g de glace pilée. On maintient le mélange réactionnel à 0° par un mélange réfrigérant et on verse sous agitation goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtenir un pH de 1 (environ 70 cm^3). Après retour à température ordinaire on opère une extraction chloroformique (environ 50 cm^3) qui permet une première purification. La solution aqueuse maintenue à 0° est ramenée à pH = 9 par l'addition de lessive de soude concentrée.

Le mélange réactionnel, revenu à température ordinaire, est extrait soigneusement au chloroforme. Le solvant d'extraction, séché sur sulfate de sodium (Na_2SO_4), est évaporé sous vide de la trompe. La distillation sous vide de la pompe donne :

$$Eb_{0,1} = 99° \; ; \; n_D^{21} = 1,4470 \; ; \; Rdt = 65 \; \%$$

Le composé jaunit rapidement même au frigidaire. Il est préférable de le conserver au congélateur (- 20°).

Analyse : $C_9H_{20}NO_4P$

Calc. %	C 45,56	H 8,50	N 5,90	P 13,05
Tr.	44,98	8,41	5,83	12,94

spectre IR : ν C = O très intense à 1709 cm^{-1}

ν P = O 1250 cm^{-1}

série de bandes aux $\sim$ de 2800 cm^{-1} attribuables à la fonction aminée.

Diéthyl amino-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle : I n° 2

Dans un tricol de 1000 cm^3 muni d'une agitation, d'une ampoule isobare et d'un thermomètre, on verse une solution de 1 mole de diéthylamine dans 200 cm^3 d'éther anhydre. Le mélange réactionnel, maintenu à 0° par un mélange réfrigérant, est additionné de 0,4 mole de (dibromo-2,3 propène-2) yl phosphonate de diéthyle.

La suite des manipulations est identique à l'essai précédent.

$Eb_{0,4}$ = 118° ; $n_D^{21°}$ = 1,4485 ; Rdt = 70 %

Le composé jaunit rapidement au réfrigérateur. Il est nécessaire de le conserver au congélateur.

Analyse : $C_{11}H_{24}NO_4P$

Calc. %	C 49,80	H 9,11	N 5,28
Tr.	50,12	9,32	5,55

spectre IR : ν C = O : 1725 cm^{-1}

ν P = O : 1250 cm^{-1}

série de bandes aux $\sim$ de 2800 cm^{-1} attribuables à la fonction aminée.

Morpholino-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle : I n° 3

Le mode opératoire est identique à l'essai précédent.

$Eb_{0,01}$ = 150° ; $n_D^{22°}$ = 1,4702 ; Rdt = 75 %.

Le composé est à conserver au congélateur.

Analyse : $C_{11}H_{22}O_5NP$

Calc. %	C 47,3	H 7,94	N 5,01
Tr.	47,72	7,63	5,22

spectre IR : ν C = O : 1720 cm^{-1}

ν P = O : 1255 cm^{-1}

série de bandes aux $\sim$ de 2800 cm^{-1} attribuables à la fonction aminée.

Pipéridino-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle : I n° 4

Le mode opératoire est semblable aux essais précédents

$Eb_{0,5}$ = 148° ; $n_D^{24°}$ = 1,4661 ; Rdt = 72 %

Le composé jaunit et doit être conservé au congélateur.

Analyse $C_{12}H_{24}O_4NP$

Calc. %	C 51,98	H 8,01	N 5,05
Tr.	51,72	8,36	5,15

spectre IR : ν C = O : 1720 cm^{-1}

ν P = O : 1255 cm^{-1}

série de bandes aux $\sim$ de 2800 cm^{-1} attribuables à la fonction aminée.

PREPARATION DES α-AMINO-CETONES α'-CYCLOPROPANIQUES : 1

Le principe expérimental d'obtention de ces composés étant semblable, nous nous contenterons d'en décrire la méthode générale. Nous donnerons, par la suite, les caractéristiques physiques et spectrales des différentes α-amino-cétones α'-cyclopropaniques synthétisées.

Mode opératoire

Dans un tricol de 500 cm^3 muni d'une agitation, d'un thermomètre et d'une ampoule isobare isolée de l'atmosphère extérieure par une garde à chlorure de calcium ($CaCl_2$), on place 0,1 mole d'hydrure de sodium (HNa) en suspension dans 80 cm^3 de diméthoxy-1,2 éthane anhydre (DME) (fraîchement distillée sur HNa). L'hydrure de sodium utilisé, étant en dispersion à 50 % dans de l'huile, est débarrassé auparavant de son huile par des lavages successifs au moyen de tétrahydrofuranne (THF) anhydre.

Sous agitation et en maintenant la température aux environs de 25° par un bain d'eau froide, est ajoutée 0,1 mole de dialkylamino-3 oxo-2 phosphonate de diéthyle, diluée dans son volume de diméthoxy-1,2 éthane anhydre. On observe, à l'aide d'un bulleur, un fort dégagement gazeux d'hydrogène. Le milieu réactionnel devient plus ou moins pâteux et plus ou moins coloré en brun selon le phosphonate utilisé. L'addition terminée, on abandonne sous agitation durant 3 heures à température ambiante.

On ajoute alors 0,3 mole d'époxyde fraîchement distillé et on transvase le tout dans un autoclave. On porte la température à 110° et on la maintient durant 21 heures. Au milieu réactionnel, revenu à température ambiante, sont ajoutées 50 g de glace pilée. On agite à nouveau durant 1 heure afin de dissoudre le précipité de phosphate de sodium formé au cours de la réaction. Dès lors, on procède à une extraction par l'éther et les solvants d'extraction, séchés sur du sulfate de sodium (Na_2SO_4) sec, sont chassés sous le vide de la trompe. Le résidu, le plus souvent marron foncé, est alors distillé.

Remarque

A l'état brut, les γ-amino β-céto phosphonates de départ sont suffisamment propres pour être utilisés tels quels. En effet, l'extraction chloroformique intermédiaire à pH acide permet d'éliminer les impuretés non aminées. Il est cependant nécessaire d'opérer une chasse complète (sous le vide de la pompe) du solvant d'extraction après retour en milieu basique. Le carbanion du diméthyl amino-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle (I n° 1) est peu soluble à température ambiante dans le diméthoxy-1,2 éthane (DME). Aussi, lors de la formation de ce carbanion, on laisse la température atteindre 35°-40°, ce qui permet à la réaction de se développer normalement.

CARACTERISTIQUES PHYSIQUES ET SPECTRALES

diméthyl amino-acétyl-1 cyclopropane : III n° 1

$Eb_{16} = 57°$; $n_D^{21°} = 1,4454$; Rdt = 20 %

Analyse : $C_7H_{13}NO$

Calc. %	C 66,08	H 10,30	N 11,02
Tr.	66,25	10,18	11,15

spectre IR : ν C = O : 1690 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3040 cm^{-1} (f) ; 1035 cm^{-1} (m)

iodure d'ammonium : $C_8H_{16}INO$ F = 154° (recristallisé de l'acétone)

Analyse :

Calc. %	C 37,40	H 5,99	N 5,20	I 47,15
Tr.	36,96	6,30	5,29	46,92

diméthyl amino-acétyl-1 méthyl-2 cyclopropane : III n° 2

$Eb_{18} = 80°$; $n_D^{21°} = 1,4453$; Rdt = 47 %.

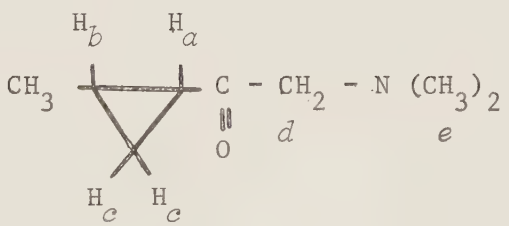
Analyse : $C_8H_{15}NO$

Calc. %	C 68,08	H 10,72	N 9,93
Tr.	68,03	10,75	9,90

spectre IR : ν C = O : 1690 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3040 cm^{-1} (F), 1095 cm^{-1} et 1045 cm^{-1} (m)

spectre RMN ($CDCl_3$) :



δ = 3,2 ppm (singulet) : 2 H : H_d

δ = 2 ppm (singulet) : 6 H : H_e

δ = 1,97 ppm (multiplet): 1 H : H_a

δ = 1,32 à 1,05 ppm (massif) : 5 H

δ = 0,72 ppm (multiplet): 1 H : H_b

chlorhydrate : $C_8H_{16}NOCl$ F = 146° (recristallisé de la méthyl isobutyl cétone).

Analyse :

Calc. %	Cl 19,96	
Tr.	20,12	

diéthyl amino-acétyl-1 méthyl-2 cyclopropane : III n° 3

$Eb_{11} = 91°$; $n_D^{23°} = 1,4478$; Rdt = 54 %.

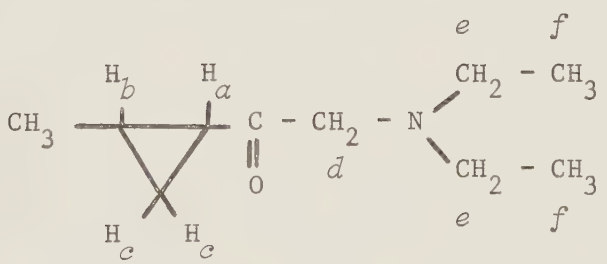
Analyse : $C_{10}H_{19}NO$

Calc. %	C 70,92	H 11,31	N 8,34
Tr.	70,73	10,53	8,41

spectre IR : ν C = O : 1690 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 1085 cm^{-1} et 1035 cm^{-1} (m).

spectre RMN (CCl_4) :



δ = 3,13 ppm (singulet) : 2 H : H_d

δ = 2,53 ppm (multiplet): 4 H : H_e

δ = 2,12 ppm (multiplet): 1 H : H_a

δ = 1,18 ppm à 0,85 ppm (massif) : 11 H

δ = 0,6 ppm (multiplet) : 1 H : H_b

morpholino acétyl-1 méthyl-2 cyclopropane : III n° 4

$Eb_{0,3} = 88° - 90°$; $n_D^{22°} = 1,4777$; Rdt = 40 %

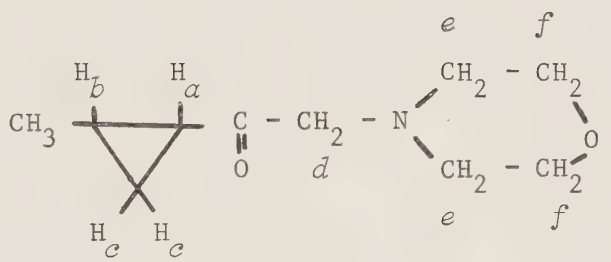
Analyse : $C_{10}H_{17}NO_2$

Calc. %	C 65,54	H 9,35	N 7,64
Tr.	65,65	9,15	7,86

spectre IR : ν C = O : 1685 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3035 cm^{-1} (f), 1085 cm^{-1} et 1035 cm^{-1} (m)

spectre RMN (CCl_4)



δ = 3,58 ppm (multiplet) : 4 H : H_f

δ = 3,11 ppm (singulet) : 2 H : H_d

δ = 2,41 ppm (multiplet) : 4 H : H_e

δ = 2,01 ppm (multiplet) : 1 H : H_a

δ = 1,15 ppm à 0,97 ppm (massif) : 5 H

δ = 0,64 ppm (multiplet) : 1 H : H_b

iodure d'ammonium : $C_{11}H_{20}NO_2I$ F = 159° (recristallisé de l'acétone)

précipite au bout de 5 jours.

Analyse :

Calc. %	I	39,02
Tr.		38,82

chlorhydrate : $C_{10}H_{18}NO_2Cl$ F = 136° (recristallisé de la méthyl-isobutylcétone)

Analyse :

Calc. %	Cl	16,14
Tr.		16,73

pipéridino acétyl-1 méthyl-2 cyclopropane : III n° 5

Eb_1 = 92° ; $n_D^{21°}$ = 1,4759 ; Rdt = 65 %

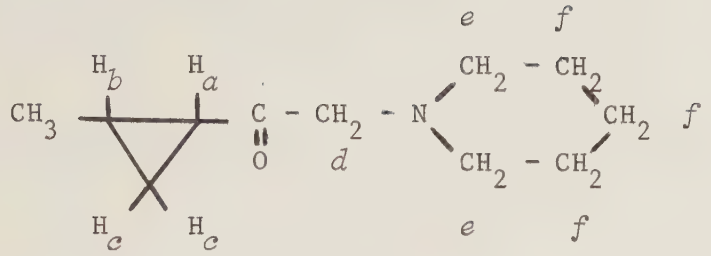
Analyse : $C_{11}H_{19}NO$

Calc. %	C 72,88	H 10,57	N 7,73
Tr.	73,08	10,31	7,80

spectre IR : ν C = O : 1690 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3035 cm^{-1} (f), 1085 cm^{-1} et 1040 cm^{-1} (m)

spectre RMN ($CDCl_3$)



δ = 3,15 ppm (singulet) : 2 H : H_d

δ = 2,38 ppm (multiplet): 4 H : H_e

δ = 2,04 ppm (multiplet): 1 H : H_a

δ = 1,50 ppm (multiplet): 6 H : H_f

δ = 1,23 ppm à 1,05 ppm (massif) : 5 H

δ = 0,69 ppm (multiplet): 1 H : H_b

iodure d'ammonium : $C_{12}H_{23}NOI$: F = 182° (recristallisé de l'acétone)

précipite au bout de 15 jours.

Analyse :

Calc. %	I	39,15
Tr.		39,43

chlorhydrate : $C_{11}H_{20}NOCl$: F = 184°-186° (recristallisé de la méthyl isobutyl cétone)

Analyse :

Calc. %	Cl	16,29
Tr.		16,41

diméthyl amino-acétyl-1 éthyl-2 cyclopropane : III n° 6

Eb_{18} = 88°-90° ; $n_D^{21°}$ = 1,4372 ; Rdt = 40 %

Analyse : $C_9H_{17}NO$

Calc. %	C 69,67	H 11,05	N 9,03
Tr.	69,92	10,95	9,21

spectre IR : ν C = O : 1695 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3035 cm^{-1} (f), 1092 cm^{-1} et 1040 cm^{-1} (m)

diéthyl amino acétyl-1 éthyl-2 cyclopropane : III n° 7

Eb_{13} = 98°-100° ; $n_D^{19°}$ = 1,4536 ; Rdt = 30 %

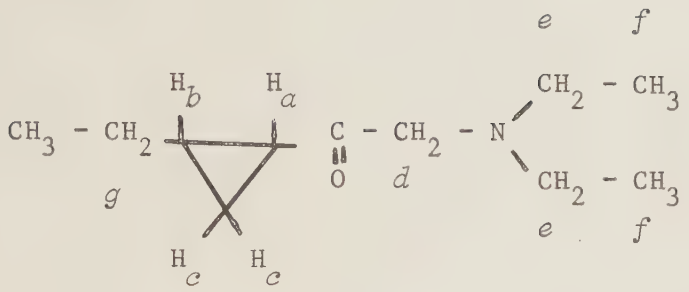
Analyse $C_{11}H_{21}NO$

Calc. %	C 72,33	H 11,06	N 7,68
Tr.	72,68	10,92	7,52

spectre IR : ν C = O : 1685 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 1100 cm^{-1} et 1030 cm^{-1} (m)

spectre RMN ($CDCl_3$) :



δ = 3,25 ppm (singulet) : 2 H : H_d

δ = 2,75 ppm (multiplet): 4 H : H_e

δ = 2,25 ppm (multiplet): 1 H : H_a

δ = 1,52 ppm à 0,95 ppm (multiplet) : 14 H

morpholino-acétyl-1 éthyl-2 cyclopropane : III n° 8

$Eb_{0,03}$ = 90° ; $n_D^{21°}$ = 1,4697 ; Rdt = 48 %

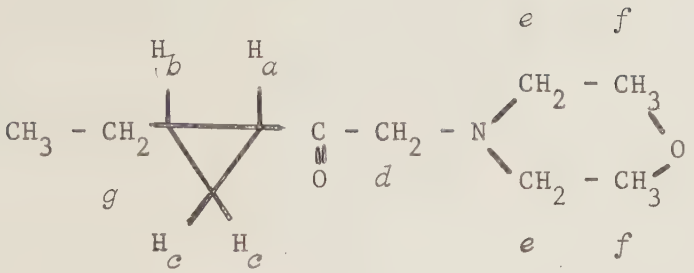
Analyse : $C_{11}H_{19}NO_2$

Calc. %	C 66,95	H 9,72	N 7,10
Tr.	66,38	10,03	7,49

spectre IR : ν C = O : 1690 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3040 cm^{-1} (f), 1080 cm^{-1} et 1035 cm^{-1} (m)

spectre RMN (CCl_4)



δ = 3,55 ppm (multiplet) : 4 H : H_f

δ = 3,08 ppm (singulet) : 2 H : H_d

δ = 2,38 ppm (multiplet) : 4 H : H_e

δ = 2,05 ppm (multiplet) : 1 H : H_a

δ = 1,28 ppm à 1 ppm (massif) : 8 H

Iodure d'ammonium : $C_{12}H_{22}NO_2I$ F= 145° (recristallisé de l'acétone)

précipite au bout de 4 jours.

Analyse :

Calc. %	I	37,43
Tr.		37,79

piperidino acétyl-1 éthyl-2 cyclopropane : III n° 9

$Eb_{0,05}$ = 82° ; $n_D^{20°}$ = 1,4783 ; Rdt = 50 %

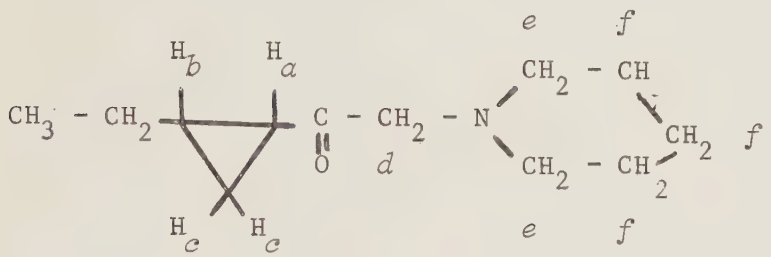
Analyse : $C_{12}H_{21}NO$

Calc. %	C 73,77	H 10,83	N 7,17
Tr.	73,59	11,02	7,02

spectre IR : ν C = O : 1685 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3020 cm^{-1} (f), 1085 cm^{-1} et 1035 cm^{-1}

spectre RMN ($CDCl_3$)



δ = 3,17 ppm (singulet) : 2 H : H_d

δ = de 2,7 ppm à 1,85 ppm (massif) : 5 H : H_e + H_a

δ = de 1,85 ppm à 0,6 ppm (massif) : 14 H

Chlorhydrate : $C_{12}H_{22}NOCl$: F = 190° (recristallisé de l'acétone-méthyl-isobutyl cétone)

Analyse : Calc. % Cl 17,07

Tr. 17,43

<u>diméthyl amino-acétyl-1 phényl-2 cyclopropane</u> :<u>III n° 10</u>

$Eb_{0,05}$ = 86°-88° ; $n_D^{18°}$ = 1,5232 ; Rdt = 40 %

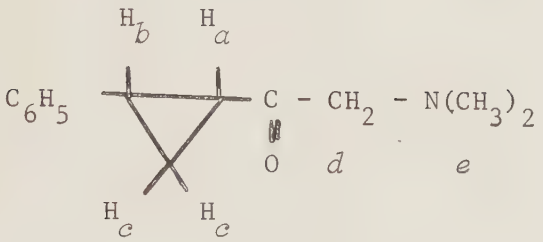
Analyse : $C_{13}H_{17}NO$

Calc. %	C 76,84	H 8,44	N 6,90
Tr.	76,58	8,62	6,82

spectre IR : ν C = O : 1685 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3035 cm^{-1} (F), 1090 cm^{-1} et 1030 cm^{-1} (m)

spectre RMN (CCl_4) :



δ = 7,1 ppm (multiplet) : 5 H benzéniques

δ = 3 ppm (singulet) : 2 H : H_d

δ = 2,10 ppm à 2,32 ppm : (multiplet): 2 H

δ = 2,18 ppm (singulet) : 6 H : H_e

δ = 1,3 ppm (multiplet): 2 H : H_c

<u>diethyl amino-acétyl-1 phényl-2 cyclopropane</u> :<u>III n° 11</u>

$Eb_{0,05}$ = 130° ; $n_D^{19°}$ = 1,5028 ; Rdt = 25 %

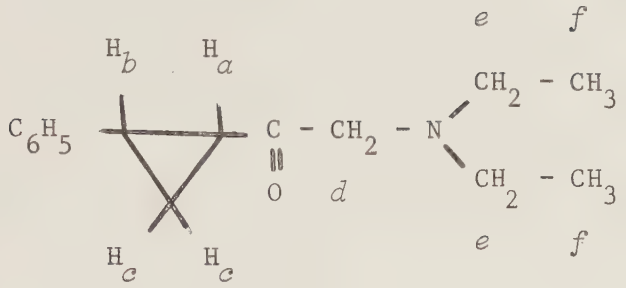
Analyse : $C_{15}H_{21}NO$

Calc. %	C 77,85	H 9,15	N 6,05
Tr.	77,68	10,02	6,32

spectre IR : ν C = O : 1690 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3030 cm^{-1} (f) et 1030 cm^{-1} (m)

spectre RMN (CCl_4) :



δ = 7,20 ppm (multiplet) : 5 H benzéniques

δ = 3,17 ppm (singulet) : 2 H : H_d

δ = 2,50 ppm (quadruplet): 4 H : H_e

δ = 2,12 ppm (multiplet) : 1 H : H_a

δ = 1,12 ppm à 0,90 ppm (massif) : 9 H

morpholino acétyl-1 phényl-2 cyclopropane: III n° 12

$Eb_{0,03} = 145°$; $n_D^{16°} = 1,5380$; Rdt = 50 %

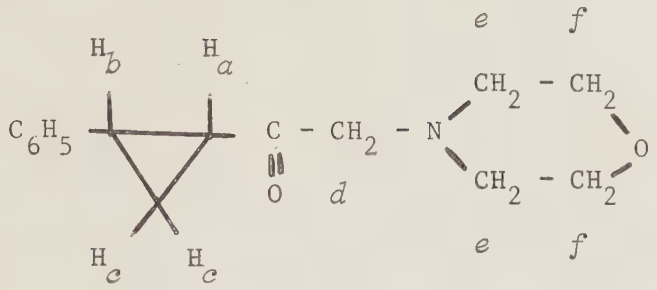
Analyse : $C_{15}H_{19}NO_2$

Calc. %	C 73,40	H 7,85	N 5,71
Tr.	73,46	8,17	5,78

spectre IR : ν C = O : 1690 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3030 cm^{-1} (f), 1070 cm^{-1} et 1035 cm^{-1} (m)

spectre RMN (CCl_4) :



δ = 7,03 ppm (multiplet) : 5 H benzéniques

δ = 3,48 ppm (multiplet) : 4 H : H_f

δ = 3,11 ppm (singulet) : 2 H : H_d

δ = 2,3 ppm (multiplet) : 5 H

δ = 1,42 ppm à 1,15 ppm (massif) : 3 H

pipéridino acétyl-1 phényl-2 cyclopropane : III n° 13

$Eb_{0,03}$ = 125° ; $n_D^{15°}$ = 1,5289 ; Rdt = 65 %

Analyse : $C_{16}H_{21}NO$

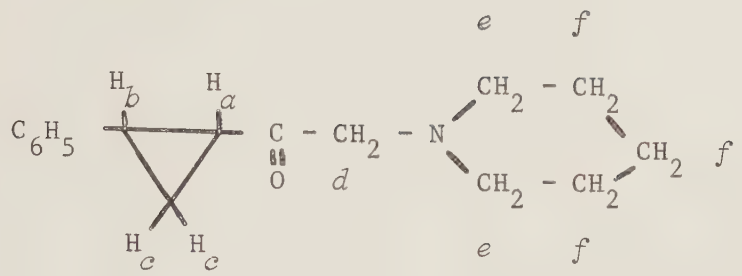
Calc. %	C 78,95	H 8,70	N 5,76
Tr.	78,56	8,94	5,98

spectre IR :

ν C = O : 1690 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3038 cm^{-1} (f), 1070 cm^{-1} et 1035 cm^{-1} (m)

spectre RMN (CCl_4)



δ = 7,05 ppm (multiplet) : 5 H benzéniques

δ = 3,04 ppm (singulet) : 2 H : H_d

δ = 2,28 ppm (multiplet) : 5 H : H_e + H_a

δ = 1,32 ppm à 0,98 ppm (massif) : 9 H

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADRIANI, "The Chemistry of Anesthesia" Charles C. Thomas, 1946, vol. III, p. 130-174.

2 - "Pharmacodynamie biochimique" Masson et Cie, Paris, 1961.

3 - GORDON,"Psychopharmacological Agents" Academic Press New-York and London, 1964, vol. I et II.

4 - R.A. RAPHAEL, "Chemistry of Carbon Compounds" E.H. Rodd. Elseviers, 1953, vol. 2, part I, 23

5 - E. VOGEL, Fortschr. chem. Forschg. 1955, 3, 430

6 - E. VOGEL, Angew. chem.,1960, 4, 72.

7 - E. VOGEL, Usp. Khim., 1961, 30, 92.

8 - M.Y. LUKINA, Russian Chem. Rev., 1962, 31, 419.

9 - M. JULIA, Conférence donnée au "Symposium sur les petits cycles" Strasbourg, 1965.

10 - J.L. PIERRE, Thèse, Grenoble, 1966.

11 - J.M. CONIA, Conférence donnée au "Symposium sur les petits cycles" Louvain, 1968.

12 - E.M. KOSOWER, W.J. COLE, G.S. WU, D.E. CARDY et G. MEISTERS, J. org. Chem., 1963, 28, 630.

13 - M. HANACK et H. EGGENSPERGER, Ber. 1963, 96, 1341.

14 - A. KIRMANN, R. MUTHS, J.J. RIEHL, Bull. Soc. chim., 1958, p. 1469.

15 - W. CANNON, R.C. ELLIS, J.R. LEAD, Organic Syntheses collect. IV, p. 597.

16 - M. JULIA, S. JULIA, Y. NOEL, Bull. Soc. chim., 1960, p. 1708.

17 - E.J. COREY, M. CHAYDOVSKY, J.amer.chem. Soc., 1962, 84, 3782.
" ibid " " 1965, 87, 1353.

18 - C. AGAMI, Bull. Soc. chim. 1967, p. 1391 et p. 2299.

19 - P. BRAVO, G. GAUDIANO, C. TICOZZI, A. UNANI-RONCHI, Gazz. chim. ital. 1970, 100, p. 966.

20 - H.E. SIMMONS, E.P. BLANCHARD, R.D. SMITH, J.amer.chem. Soc. 1959, 81, 4256
" ibid " " 1964, 86, 1347
21 - J.M. CONIA et J.C. LIMASSET, Tetrahedron Letters 1965, 3151.
22 - Y. ARMAND, R. PERRAUD, J.L. PIERRE et P. ARNAUD, Bull. Soc. Chim. 1965, p. 1893.
23 - L.P. TENNEY, D.W. BOYKIN et R.E. LUTZ, J.amer.chem. Soc. 1966, 88, 1835.
24 - J.M. CONIA et J.L. RIPOLL, Tetrahedron Letters, 1965, 979.
25 - E.J. COREY et H.J. BURKE, J. amer. chem. Soc. 1956, 78, 174.
26 - W. KIRMSE "Carbene Chemistry" Academic Press. Inc. New-York., 1964.
27 - G. STURTZ, Thèse, Paris, 1964.
28 - G. WITTIG et G. GEISZLER, Ann. chem. 1953, 44, 580.
29 - S. TRIPPET, Quart. Rev. 1964, 17, 406.
30 - W.S. WADSWORTH et W.D. EMMONS, J.amer.chem. Soc. 1961, 83, 1733.
31 - G. STURTZ, Bull. Soc. chim.,1967, p. 1345.
32 - G. STURTZ et M. BABOULENE, Chimie Thérapeutique, 1969, 3, 195.
33 - F.A. COTTON et R.A. SCHUNN, J. amer. chem. Soc. 1963, 85, 2394.
34 - D. DANION et R. CARRIE, C.R. Acad. Sci. 1968, 267 C, 735.
35 - G. LEFEVRE et J. SEYDEN-PENNE, Chemical Communications, 1970, p. 1308.
36 - J. SEYDEN-PENNE et G. LEFEVRE, C.R. Acad. Sci. 1969, 269 C, 48.
37 - I. TOMOSKOZI, Tetrahedron, 1963, 19, 1969.
38 - I. TOMOSKOZI, Chem. and Ind., 1965, p. 689.
39 - G. STURTZ et M. BABOULENE, à paraître.
40 - Organic Syntheses , John Wiley and Sons, 1941, Collect. I, p. 212.

CHAPITRE II

SUR QUELQUES PROPRIETES SPECTRALES ET CHIMIQUES DES α-AMINO-CETONES α'-CYCLOPROPANIQUES

PLAN

I. ETUDE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

- A. - Introduction
- B. - Résultats spectrographiques

II. CARACTERISTIQUES SPECTROGRAPHIQUES INFRAROUGE

- A. - Introduction
- B. - Résultats spectrographiques
- C. - Discussion

III. REACTIVITES CHIMIQUES DES α-AMINO-CETONES α'CYCLOPROPANIQUES

- A. - Généralités
- B. - Résultats expérimentaux

I. ETUDE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

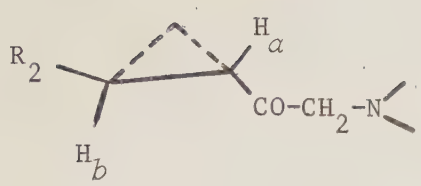
A. INTRODUCTION

L'utilisation de la résonance magnétique nucléaire s'offre aux chercheurs comme l'un des moyens le plus intéressant pour la détermination de la configuration des molécules.

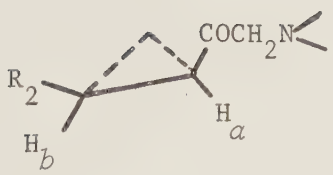
De nombreux auteurs ont utilisé cette méthode pour discuter sur la stéréochimie de divers dérivés cyclopropaniques. La technique la plus fréquemment employée est celle dite de l'effet de solvants (1),(2). On définit ce dernier comme la différence des déplacements chimiques des protons considérés dans le tétrachlorure de carbone (ou dans le deutérochloroforme), solvant inerte, et dans un autre solvant magnétiquement anisotrope tel que le benzène ou la pyridine (3). Le solvant aromatique s'associe avec le corps dissout soit par transfert d'électrons π soit par formation de liaison hydrogène avec les électrons n de la pyridine. Dans ces deux cas, on observe un déplacement diamagnétique ou paramagnétique des différents protons en fonction de leur position par rapport au site d'association.

C'est ainsi que les déplacements chimiques de méthyle ou de protons cyclaniques voisins de fonction cétonique ont permis d'assigner une configuration à des molécules des séries stéroïde (4), terpénique (5), alicyclique (6) et même cyclopropanique (7).

Au cours de ce chapitre, nous nous proposons de déterminer la configuration cis ou trans des α-amino-cétones α'-cyclopropaniques en considérant d'une part le déplacement chimique des protons méthyléniques situés entre le carbonyle et la fonction aminée et d'autre part celui du substituant alkyle(R_2) porté par le cycle trigonal.



1 "trans"



1 "cis"

B. RESULTATS SPECTROGRAPHIQUES

Les spectres de résonance magnétique nucléaire des différentes α-amino-cétones α'-cyclopropaniques étudiées ont été enregistrés sur un appareil JEOL C 60 HL à une concentration de l'ordre de 10 % en volume du composé dans chaque solvant utilisé. Le tétraméthylsilane (TMS) a été choisi comme référence interne : le déplacement chimique des méthyles de celui-ci se trouvant, par définition, à 0 ppm.

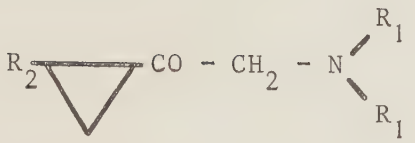
Nous avons relevé les spectres dans le tétrachlorure de carbone (CCl_4) et dans le deutérochloroforme ($CDCl_3$). Nous ne notons que des différences minimes dans les valeurs des déplacements chimiques. Nous pouvons donc les comparer indifféremment avec celles observées dans le benzène et en dégager les effets de solvants :

$$\Delta^{CCl_4}_{C_6H_6} = \delta\ CCl_4 - \delta\ C_6H_6$$

$$\Delta^{CDCl_3}_{C_6H_6} = \delta\ CDCl_3 - \delta\ C_6H_6$$

Les résultats de ces mesures sont consignés dans les tableaux I et II. Les déplacements chimiques des différents protons sont exprimés en Hertz.

TABLEAU I



R.M.N. : δ du R_2 exprimé en Hertz

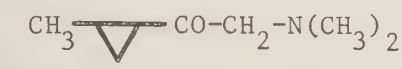
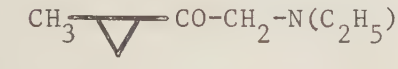
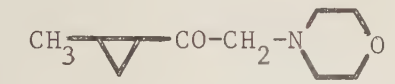
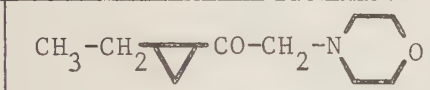
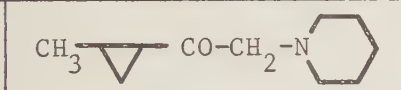
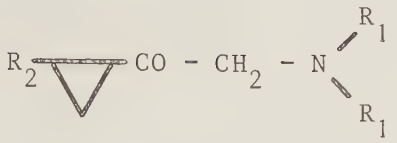
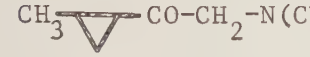
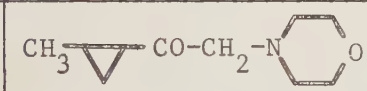
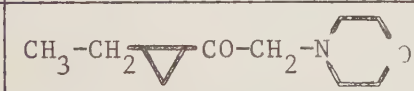
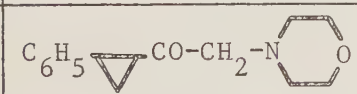
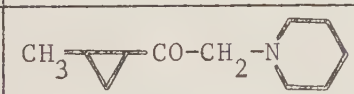
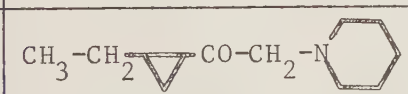
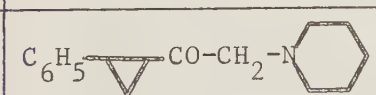
N°	Cétones cyclopropaniques	CCl_4	$CDCl_3$	C_6H_6	$\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$	$\Delta_{C_6H_6}^{CDCl_3}$
1		66	67,8	54	+ 12	+ 13,8
2		64,2	—	50,4	+ 13,8	—
3		67,2	66	51,6	+ 15,6	+ 14,4
4		73,8	—	48	+ 25,8	—
5		—	67,2	54	+ 13,2	—
6		—	67,8	54,6	+ 13,2	—

TABLEAU II



R.M.N. : δ du CH_2 exprimé en Hertz.

N°	Cétones cyclopropaniques	CCl_4	$CDCl_3$	C_6H_6	$\Delta^{CCl_4}_{C_6H_6}$	$\Delta^{CDCl_3}_{C_6H_6}$
1		—	192	177	—	+ 1 5
2		180	—	171	+ 9	—
3		186,6	195	174	+ 12,6	+ 21
4		184,8	—	172,8	+ 12	—
5		186,6	—	169,2	+ 17,4	—
6		—	189	178,8	—	+10,2
7		—	192,6	171,6	—	+ 21
8		182,4	—	171	+ 11,4	—

De ces différents tableaux, nous pouvons déduire :

- un $\Delta^{CCl_4}_{C_6H_6}$ et un $\Delta^{CDCl_3}_{C_6H_6}$ fortement positif de 12 Hz.

à 25,8 Hz. pour le déplacement chimique du groupement alkyle substituant le cycle (tableau I) .

- un $\Delta^{CCl_4}_{C_6H_6}$ et un $\Delta^{CDCl_3}_{C_6H_6}$ fortement positif de 9 Hz.

à 21 Hz. pour le déplacement chimique du méthylène compris entre le carbonyle et la fonction aminée (tableau II).

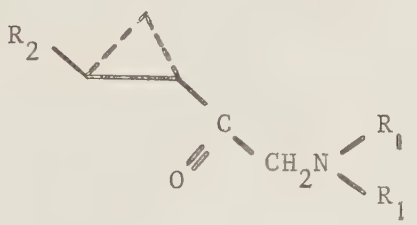
Nous rapprocherons ces résultats des travaux effectués par J. SEYDEN-PENNE et Coll. sur l'étude de la configuration de cyclopropane carboxamides (8), de cyclopropane carbonitriles, d'acides cyclopropane carboxyliques et de leurs esters méthyliques (9). Les effets de solvants rapportés montrent un $\Delta^{CDCl_3}_{C_6H_6}$ fortement positif pour des substituants portés par le cycle trigonal en position trans par rapport au groupement fonctionnel de ces diverses molécules. De même, à la suite d'une étude de résonance magnétique nucléaire sur des cyclopropyl cétones, J.L. PIERRE (10) aboutit à la conclusion qu'un méthyle trans par rapport au groupement acétyle subit un effet de solvants positif tel que $\Delta^{CCl_4}_{C_6H_6}$ varie de 13 à 25 Hz. alors que le méthyle en position cis donne un $\Delta^{CCl_4}_{C_6H_6}$ de 1 à 6,5 Hz. L'effet de solvants sur le

méthyle de l'acétyle subit également les mêmes variations en fonction de la configuration des composés.

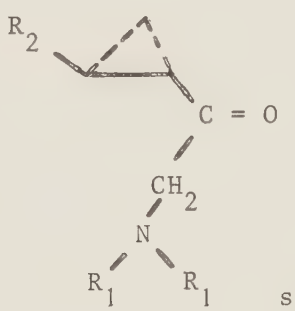
La comparaison de ces données aux résultats relatifs aux α-amino-cétones α'-cyclopropaniques permet de penser que le groupement alkyle substituant le cycle trigonal est en position trans par rapport à la fonction amino-cétone. De même, l'effet de solvants fortement positif enregistré pour le déplacement chimique du méthylène étaye cette notion de configuration trans.

Signalons, en outre, que la chromatographie sur colonne en phase vapeur (†) de ces amino-cétones montre un seul pic pour la plupart de ces produits. On note, cependant, pour certains deux pics accolés dont l'un représente 95 % en surface de l'ensemble. Il est donc attribuable au composé de configuration trans, l'impureté pouvant être la forme cis.

Dans un deuxième temps nous pouvions essayer de déceler l'existence d'une conformation priviligiée possible s-cis ou s-trans.



s"cis"



s"trans"

Cette étude R.M.N. n'est probablement pas suffisante pour pouvoir conclure mais on peut déjà souligner que si l'on s'attache à rechercher les valeurs des déplacements chimiques des méthylènes inclus entre les fonctions carbonyle et aminée de produits aliphatiques (11) et à les comparer à celles de nos composés, on s'aperçoit qu'elles se situent dans la même zone. Or il semble, en s'appuyant sur l'étude structurale de J.P. PIERRE (10), (12), relative à des méthyl cétones cyclopropaniques simples que la variation du déplacement chimique des protons

(†) L'étude de chromatographie a été effectuée sur un appareil GIRDEL en utilisant des colonnes de 1,5 m chargées d'UCON Polar à 6 % de KOH.

du groupement acétyle se situe aux environs de 0,80 ppm suivant que ceux-ci se trouvent dans le cône de blindage (conformation s-trans) ou non (conformation s-cis). Nos résultats tendraient donc à prouver que ces protons méthyléniques ne sont pas dans ce cône d'anisotropie, et que la conformation la plus probable pourrait être la forme s-cis. Cependant nous resterons très prudents dans cette affirmation, l'étude R.M.N. ne permettant aucune conclusion définitive.

Nous avons alors essayé de voir si la spectrographie infrarouge était susceptible de confirmer certaines hypothèses étayées uniquement par les résultats de la résonance magnétique nucléaire.

II. CARACTERISTIQUES SPECTROGRAPHIQUES INFRAROUGE

A. INTRODUCTION

Cette méthode spectroscopique donne on le sait certaines indications concernant la structure de composés cyclopropaniques. Rappelons brièvement les résultats obtenus par différents chercheurs (13)(14) relatifs aux attributions des fréquences des bandes d'absorption dans cette série. On situe :

- C-H allongement (stretching)vers 3090 cm^{-1} (3030 cm^{-1} à 3110 cm^{-1}).
- déformation de cycle vers 1020 cm^{-1} ("ring breathing" symétrique)
- une bande de faible intensité vers 865-900 cm^{-1}.

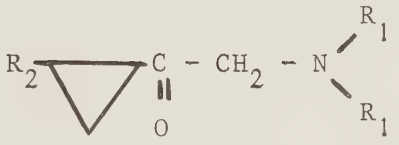
Il faut remarquer que la bande due au "C-H" est souvent mal résolue et que celle à $\sim$ 890 cm^{-1} est très criticable et disparaît même lorsque le cycle est substitué sur ses trois carbones (15). A la suite de différents travaux et notamment ceux de N.H. CROMWELL, M.A. GRAFF (16) et de J.P. PIERRE (10), la conjugaison cycle trigonal-carbonyle semble à peu près établie bien que certains arguments aient été formulés en faveur d'une absence de conjugaison à l'état fondamental pour des α-cyclopropylméthylcétones (17)(18). Cependant à notre connaissance aucun travail ne rend compte de l'utilisation de cette méthode comme moyen d'interprétation des conformations possibles s-cis ou s-trans dans le cas des α-cyclopropyl alkyl cétones alors qu'elle est utilisée dans le cas des cétones α-éthyléniques (19).

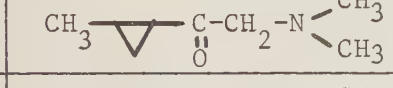
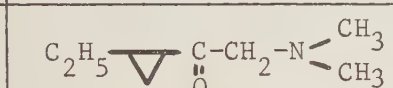
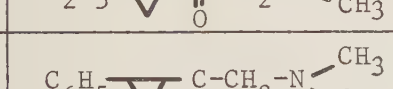
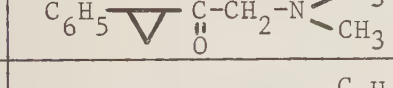
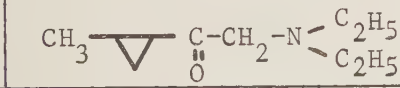
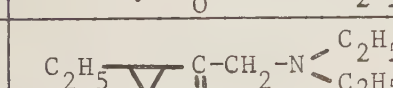
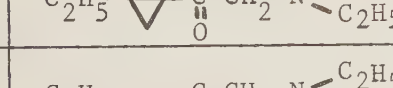
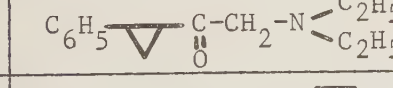
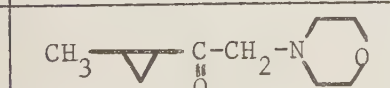
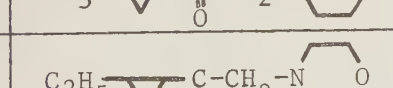
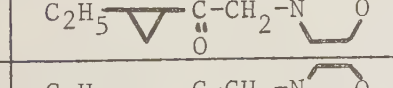
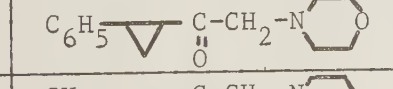
Nous rapporterons les données obtenues par l'analyse des spectres I.R. des α-aminocétones α'-cyclopropaniques synthétisées.

B. RESULTATS SPECTROGRAPHIQUES

Les spectres I.R. ont été enregistrés en film mince entre deux lames de NaCl dans les régions comprises entre 650 cm^{-1} et 4000 cm^{-1}. Nous rassemblerons dans le tableau suivant les valeurs des fréquences des bandes d'absorption caractéristiques.

INFRAROUGE



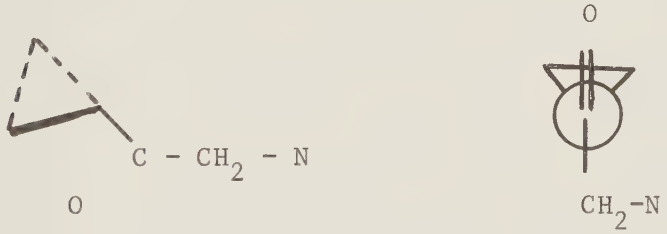
N°	α-amino cétones α'cyclopropaniques	ν C = O exprimée en cm^{-1}	ν cyclopropane exprimée en cm^{-1}	
1		1690	3040	1095 1045
2		1692	3035	1092 1040
3		1685	3035	1090 1030
4		1690	—	1085 1035
5		1685	—	1100 1030
6		1690	3030	1030 —
7		1685	3035	1085 1035
8		1690	3040	1080 1035
9		1690	3030	1070 1035
10		1690	3035	1085 1040
11		1685	3020	1085 1035
12		1690	3038	1070 1035

C. DISCUSSION

D'après ces résultats, nous pouvons déjà constater que l'on trouve dans les spectres, les vibrations relatives au noyau cyclopropanique ce qui confirme la réalité de cette structure. De plus, elles ne sont pas modifiées par la présence des différents substituants. Au niveau du carbonyle, la conjugaison cycle-carbonyle préconisée par plusieurs auteurs (10) (16) (20) semble trouver là un nouvel argument. En effet, des fréquences de vibration ν C = O de l'ordre de 1690 cm^{-1} ne peuvent s'expliquer que par la proximité du cycle trigonal, la fonction aminée en α d'un carbonyle n'ayant aucun effet bathochrome sur la position de cette bande. C'est ainsi que les α-aminocétones aliphatiques offrent un ν C = O moyen de 1710 cm^{-1} à 1740 cm^{-1}.

Cependant, la structure massive de la bande de vibration ν C = O nous a laissé envisager l'éventualité d'une superposition des bandes d'absorption et peut-être la possibilité de confirmer la conformation privilégiée proposée au cours de l'étude R.M.N.

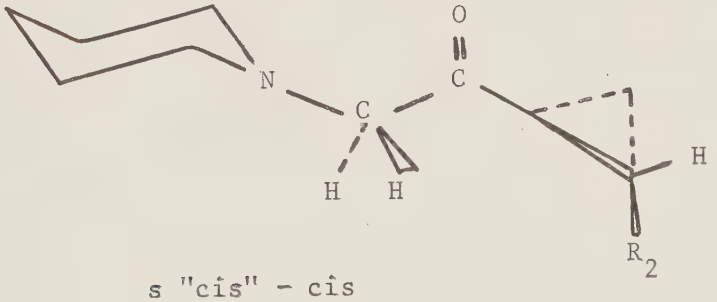
Par analogie avec les cétones α-éthyléniques, on peut supposer que dans les α-aminocétones α'-cyclopropaniques la conformation s-cis corresponde à la forme la plus polaire :



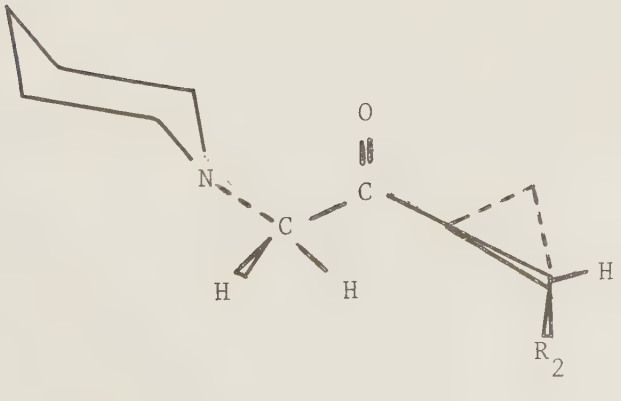
s "cis"

L'effet de solvants devait donc nous renseigner sur une conformation privilégiée. On sait que le passage d'un solvant peu polaire à un solvant polaire a pour effet d'augmenter la proportion du rotamère

ayant le moment dipolaire le plus grand (21). Cependant, notre problème se complique d'un équilibre conformationnel au niveau de la chaine α-aminocétone. A. LATTES et coll. (22) d'une part et N.H. CROMWELL et coll. (23) d'autre part ont caractérisé ainsi des isomères de rotation, cis et gauche, lors d'études respectives sur des α-aminocétones aliphatiques et α-aminoacétophénones. Nous avons essayé un effet de solvants sur quelques exemples d'α-aminocétones α'-cyclopropaniques. Les résultats difficiles à exploiter présentent des variations analogues quels que soient les composés. On peut y observer un léger dédoublement de la bande d'absorption ν C = O sans modification importante par passage d'un solvant inerte (hexane) à un solvant plus polaire (C_6H_6). Il ne semble donc pas possible d'attribuer cette variation à une polarisation du carbonyle par l'atome d'azote, ni à un effet du cycle. L'absence d'interactions dans le spectre I.R. laisse supposer, cependant, qu'à l'état pur ces molécules préfèrent une conformation privilégiée. Aussi, avec l'appui des résultats de R.M.N., il semble probable que la forme s-cis au niveau du cycle-carbonyle soit prépondérante, une conformation cis ou gauche existant d'autre part entre les fonctions cétonique et aminée .



s "cis" - cis



s"cis" - gauche

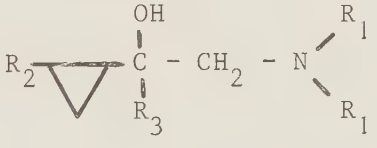
III. REACTIVITES CHIMIQUES DES α-AMINO-CETONES α'-CYCLOPROPANIQUES

A. GENERALITES

Cette synthèse relativement aisée d'α-aminocétones α'-cyclopropaniques, que nous venons de décrire (c.f. chapitre I), nous a fait envisager, dans un deuxième temps, le passage aux amino-alcools correspondants.

On connaît le rôle important que jouent en biologie certains alcools α-aminés (24). Il nous a donc paru intéressant d'essayer de voir la contribution que pourrait apporter le noyau cyclopropanique vis-à-vis des propriétés pharmacologiques de ces composés.

En conséquence, nous avons été amenés à synthétiser d'une part les alcools secondaires par l'application des procédés de réduction et d'autre part les alcools tertiaires au moyen de la réactivité des organolithiens. Nous pouvions ainsi espérer obtenir les molécules de formule générale.



R_1, R_2, R_3 = groupement alkyle

B. RESULTATS EXPERIMENTAUX

1) Passage aux alcools secondaires

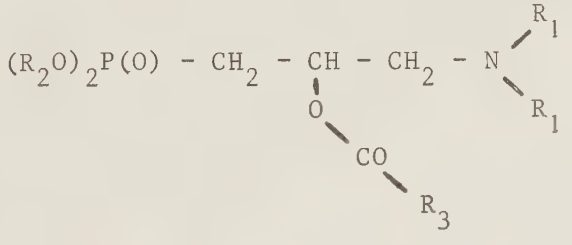
La présence, dans les α -aminocétones α'-cyclopropaniques du cycle trigonal

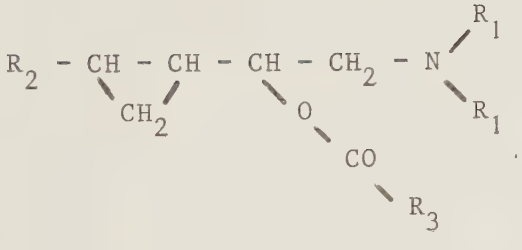
posait certains problèmes dans le choix de l'agent réducteur. La stabilité de ce cycle est, en effet, très variable suivant les conditions opératoires et les substituants qu'il porte.

Les hydrures métalliques, de manipulation aisée par rapport aux agents de réduction catalytique, ont eu notre préférence. L'hydrure double de lithium et d'aluminium ($AlLiH_4$), en solution éthérée, conduit, avec des rendements quantitatifs, aux alcools secondaires cyclopropaniques. La réaction est effectuée à température ambiante afin d'éviter des réactions secondaires. Le borohydrure de potassium (BH_4K), moins réactif, donne de moins bons résultats dans les conditions usuelles d'utilisation.

Les différents alcools obtenus sont répertoriés dans le tableau I.

Lors de résultats antérieurs (25), nous avions rapporté l'obtention, en vue d'une évaluation pharmacologique, d'esters dérivés des γ-diéthylamino β-hydroxy phosphonates de dialkyle.





L'obtention d'esters d'α-amino alcools cyclopropaniques paraissait intéressante,dès lors, en vue d'une analogie structure-activité.

Dans le diméthoxy-1,2 éthane (D.M.E.), comme solvant, l'action d'un chlorure d'acide transforme les alcools cyclopropaniques secondaires précédents en esters correspondants. Les rendements sont excellents bien

qu'ils nécessitent, de par leur hygroscopicité, une manipulation rapide et délicate.

Le tableau II rassemble certains esters obtenus.

TABLEAU I

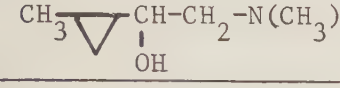
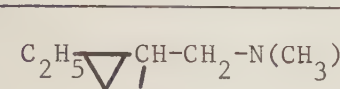
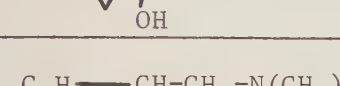
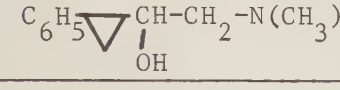
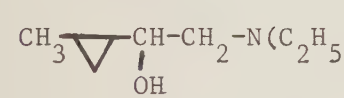
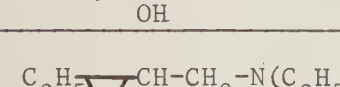
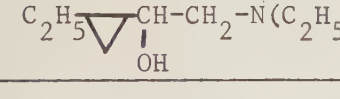
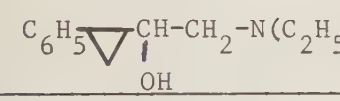
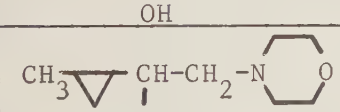
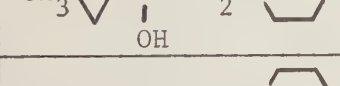
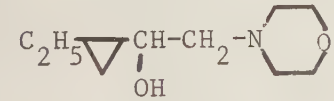
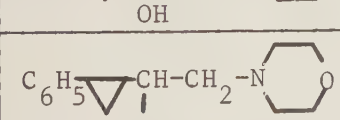
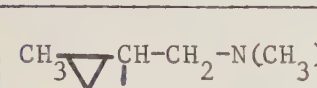
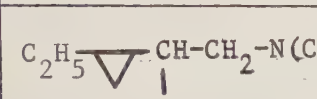
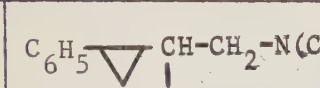
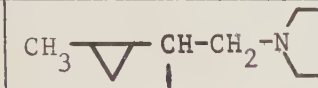
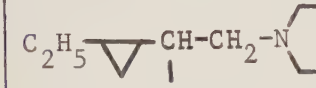
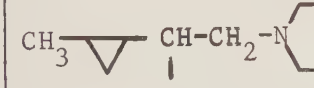
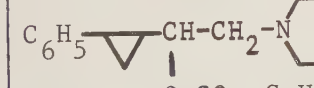
N°	Produits	Formule brute	Eb/mm	$n_D^{t°}$	% Rdt
1		$C_8H_{17}ON$	73°-74°/15	1,4437/21°	quantitatif
2		$C_9H_{19}ON$	70°/15	1,4478/20°	"
3		$C_{13}H_{19}ON$	65°-68°/0,05	1,5249/17°	"
4		$C_{10}H_{21}ON$	89°-90°/10	1,4872/21°	"
5		$C_{11}H_{23}ON$	58°-60°/0,05	1,4416/22°	"
6		$C_{15}H_{23}ON$	110°-112°/0,03	1,5108/22	"
7		$C_{10}H_{19}O_2N$	74°-75°/0,03	1,4757/18°	"
8		$C_{11}H_{21}O_2N$	93°-95°/0,05	1,4695/21°	"
9		$C_{15}H_{21}O_2N$	F ∿ 26°		
10		$C_{11}H_{21}ON$	63°/0,03	1,4620/18°	"
11		$C_{12}H_{23}ON$	85°/0,05	1,4751/19°	"
12		$C_{16}H_{23}ON$	138°-140°/0,05	1,5358/15°	"

TABLEAU II

N°	Esters obtenus	Formule brute	Point de fusion	Observations
1		$C_{10}H_{19}O_2N$	Eb_{15} = 87-88°	n_D^{21} = 1,4349
2		$C_{16}H_{24}O_2NCl$	142°	
3		$C_{20}H_{23}O_4N_2Cl$	210°-212°	
4		$C_{17}H_{23}O_3NFCl$	171°-172°	
5		$C_{18}H_{21}O_5N_2Cl$	167°-168°	
6		$C_{18}H_{24}O_2NF$	$Eb_{0,05}$=108°-110°	n_D^{18} = 1,4948
7		$C_{19}H_{27}O_2NCl$	196°	
8		$C_{23}H_{26}O_4N_2$		se décompose à la distillation

Remarque_

Nous n'avons pas pû obtenir les esters dérivés des (diéthylamino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 cyclopropane, même en utilisant des conditions opératoires plus drastiques. Nous pouvons rapprocher cet échec de celui que nous avions enregistré au cours des essais de synthèse des esters dérivés des γ-diéthylamino β-hydroxy phosphonate de dialkyle (25). Nous devons envisager, comme première explication, un certain encombrement stérique du groupement "hydroxyle" par les substituants "éthyle" fixés

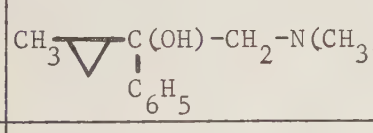
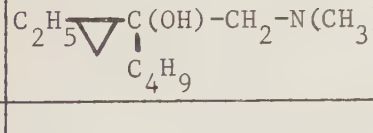
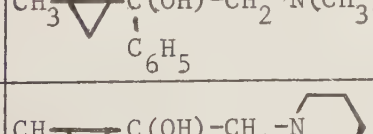
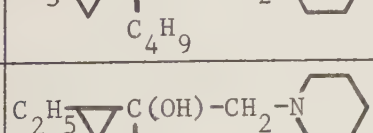
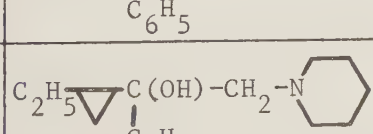
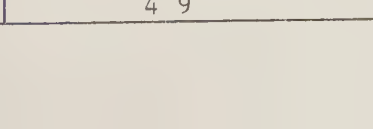
sur l'atome d'azote. L'étude des modèles moléculaires nous le confirme. Ces résultats peuvent être également comparés à ceux rapportés par certains auteurs lors de réactions nucléophiles au moyen de diverses amines secondaires. C'est ainsi que H. RIVIERE (26) d'une part et R. BALTZY et coll. (27) d'autre part ont constaté l'importance volumique de la diéthylamine par rapport à la pipéridine ou même par rapport à la morpholine.

2) Passage aux alcools tertiaires

L'action spécifique d'un organolithien sur la fonction cétonique des α-aminocétones α'-cyclopropaniques conduit aux alcools tertiaires correspondants. Nous avons utilisé le phényl lithium (C_6H_5Li) et du n butyl lithium (nC_4H_9Li). La réaction a lieu dans l'éther et est poursuivie par un léger reflux durant quelques heures.

Par l'intermédiaire du tableau III, nous rassemblerons les produits obtenus.

TABLEAU III

N°	Alcools obtenus	Formule brute	Eb/mm	$n_D^{t°}$	% Rdt
1		$C_{14}H_{21}ON$	120°-122°/12	1,5068/20°	85
2		$C_{13}H_{27}ON$	108°-110°/10	1,4508/18°	80
3		$C_{17}H_{25}ON$	110°-112°/0,05	1,5333/18°	82
4		$C_{15}H_{29}ON$	89°-90°/0,05	1,4672/18°	85
5		$C_{18}H_{27}ON$	130°-132°/0,05	1,5028/20°	85
6		$C_{16}H_{31}ON$	125°/0,05	1,4657/21°	82

PARTIE EXPERIMENTALE

La structure des différents composés synthétisés a été confirmée par :

- leurs spectres infrarouge enregistrés sur un appareil infracord PERKIN-ELMER modèle 257 en film mince entre deux lames de NaCl. On note pour l'absorption : F = Forte intensité, m = moyenne intensité ; f = faible intensité.
- leurs spectres de résonance magnétique nucléaire effectués au moyen d'un appareil JEOL C 60 HL : le tétraméthylsilane (TMS) servant de référence interne.

Pour les produits solides, les points de fusion sont pris par projection sur un banc Kofler.

Préparation de (dialkylamino-2'-hydroxy-1' éthyle)-1 cyclopropane

Le mode opératoire étant identique pour tous ces composés, nous décrirons la méthode générale.

mode opératoire

Dans un tricol de 250 cm^3 muni d'une agitation, d'un thermomètre et d'une ampoule isobare isolée de l'atmosphère extérieure par une garde à chlorure de calcium, on place 0,05 mole de hydrure double d'aluminium et de lithium ($AlLiH_4$) en suspension dans 100 cm^3 d'éther anhydre.

Sous agitation, on ajoute, goutte à goutte, 0,1 mole de α-amino-cétone α'-cyclopropanique. On maintient la température aux environs de 10° au moyen d'un bain réfrigérant.

L'addition terminée, on abandonne, sous agitation, durant 2 h. Puis on hydrolyse par le minimum d'eau ($\sim$ 50 cm^3) de manière à

obtenir un précipité grisâtre collant aux parois du tricol. On maintient ainsi l'agitation environ 1 h.

On décante la solution éthérée, lave deux à trois fois le précipité par de l'éther anhydre. Les fractions éthérées réunies sont séchées sur sulfate de sodium (Na_2SO_4). On chasse le solvant sous vide de la trompe. Le rédidu huileux est ensuite distillé.

CARACTERISTIQUES PHYSIQUES ET SPECTRALES

(Diméthyl-amino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 méthyl-2 cyclopropane : I n° 1

Eb_{15} = 73°-74° $n_D^{21°}$ = 1,4437 ; Rdt quantitatif

Analyse : $C_8H_{17}NO$

Calc. %	C 67,07	H 11,97	N 9,78
Tr.	66,89	11,87	9,24

spectre IR : ν OH : 3458 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3042 cm^{-1} (m), 1035 cm^{-1} et 1020 cm^{-1} (m)

iodure d'ammonium : $C_9H_{20}NOI$ F = 157° (recristallisé de l'acétone)

Analyse :

Calc. %	C 37,90	H 7,06	N 4,91	I 44,50
Tr.	37,58	7,31	5,07	44,28

(diméthylamino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 éthyle-2 cyclopropane : I n° 2

Eb_{15} = 75° ; $n_D^{20°}$ = 1,4478 ; Rdt quantitatif

Analyse : $C_9H_{19}NO$

	C	H	N
Calc. %	68,72	12,18	8,91
Tr.	68,48	12,45	8,84

spectre IR : ν OH : 3468 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3062 cm^{-1} (m), 1040 cm^{-1} et 1020 cm^{-1} (m)

(diméthylamino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 phényl-2 cyclopropane : I n° 3

$Eb_{0,05}$ = 65°-68° ; $n_D^{17°}$ = 1,5249 ; Rdt quantitatif

Analyse : $C_{13}H_{19}NO$

	C	H	N
Calc. %	76,04	9,34	6,83
Tr.	75,86	9,21	6,88

spectre IR : ν OH : 3400 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3058 cm^{-1} (F) 1025 cm^{-1} (m)

ν phényl : 3020 cm^{-1} (F) 1600 cm^{-1} (F)

700 cm^{-1} et 750 cm^{-1} (F)

spectre RMN (CCl_4)

δ = 7,08 ppm (multiplet) : 5 H benzéniques

δ = 4,60 ppm (multiplet) : 1 H : CH lié à l'hydroxyle

δ = 4,08 ppm (singulet) : 1 H : hydroxyle

δ = 3,33 ppm à 0,80 ppm : 12 H

(diéthylamino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 méthyl-2 cyclopropane : I n° 4

Eb_{10} = 89°-90° ; $n_D^{21°}$ = 1,4872 ; Rdt quantitatif

Analyse : $C_{10}H_{21}NO$

Calc. %	C 70,10	H 12,36	N 8,18
Tr.	70,41	12,42	8,06

spectre IR : ν OH : 3462 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3032 cm^{-1} (F) 1035 cm^{-1} (m)

(diéthylamino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 éthyle-2 cyclopropane : I n° 5

$Eb_{0,05}$ = 58°-60° ; $n_D^{22°}$ = 1,4416 ; Rdt quantitatif

Analyse : $C_{11}H_{23}NO$

Calc. %	C 71,28	H 12,52	N 7,56
Tr.	71,62	12,09	7,71

spectre IR : ν OH : 3450 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3050 cm^{-1} (f) , 1055 cm^{-1} (m)

(diéthylamino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 phényl-2 cyclopropane : I n° 6

$Eb_{0,03}$ = 110°-112° ; $n_D^{22°}$ = 1,5108 ; Rdt quantitatif

Analyse : $C_{15}H_{23}NO$

Calc. %	C 77,19	H 9,94	N 6,0
Tr.	77,55	9,73	6,08

spectre IR : ν OH : 3390 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3050 cm^{-1} (F), 1038 cm^{-1} (F)

ν phényl : 3010 cm^{-1} (F), 1600 cm^{-1} (F)
695 cm^{-1} et 742 cm^{-1} (F)

spectre RMN (CCl_4)

δ = 7,15 ppm (multiplet) : 5 H benzéniques

δ = 4,67 ppm (multiplet) : 1 H : CH lié à l'ydroxyle

δ = 4,05 ppm (singulet) : 1 H : hydroxyle

δ = 3,45 ppm à 0,90 ppm : 16 H

(morpholino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 méthyl-2 cyclopropane : I n° 7

$Eb_{0,03}$ = 74°-75° ; $n_D^{18°}$ = 1,4757 ; Rdt quantitatif

Analyse : $C_{10}H_{19}NO_2$

Calc. %	C 64,81	H 10,34	N 7,56
Tr.	65,22	10,31	7,51

spectre IR : ν OH : 3440 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3060 cm^{-1} (F) 1010 cm^{-1} et 1032 cm^{-1} (m)

spectre RMN (CCl_4) :

δ = 4,72 ppm (multiplet) : 1 H : CH lié à l'hydroxyle

δ = 3,62 ppm (multiplet) : 4 H : voisins de l'oxygène

δ = 3,05 ppm à 0,35 ppm : 14 H

(morpholino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 éthyle-2 cyclopropane : I n° 8

$Eb_{0,05}$ = 93°-95° ; $n_D^{21°}$ = 1,4695 ; Rdt quantitatif

Analyse : $C_{11}H_{21}NO_2$

Calc. %	C 66,28	H 10,63	N 7,03
Tr.	66,37	10,71	7,23

spectre IR : ν OH : 3450 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3040 cm^{-1} (F), 1035 cm^{-1} et 1005 cm^{-1} (m)

(morpholino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 phényl-2 cyclopropane : I n° 9

F = 26°-28° ; Rdt quantitatif

Analyse : $C_{15}H_{21}NO_2$

Calc. %	C 72,82	H 8,56	N 5,66
Tr.	72,06	8,92	5,85

spectre IR : ν_{OH} : 3430 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3060 cm^{-1} (m), 1030 cm^{-1} et 1010 cm^{-1} (m)

ν phényl : 3030 cm^{-1} (m), 1600 cm^{-1}, 700 cm^{-1} et 750 cm^{-1} (F)

spectre RMN ($CDCl_3$) :

δ = 7,22 ppm (multiplet) : 5 H benzéniques

δ = 4,72 ppm (multiplet) : 1 H : CH lié à l'hydroxyle

δ = 3,65 ppm (multiplet) : 4 H : voisins de l'oxygène

δ = 3,37 ppm (singulet) : 1 H : hydroxyle

δ = 2,50 ppm à 0,85 ppm : 10 H

(pipéridino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 méthyl-2 cyclopropane : I n° 10

$Eb_{0,05} = 63°$; $n_D^{18°} = 1,4620$; Rdt quantitatif

Analyse : $C_{11}H_{21}NO$

Calc. %	C 72,06	H 11,55	N 7,64
Tr.	71,68	11,54	7,82

spectre IR : ν OH : 3440 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3060 cm^{-1} (m), 1040 cm^{-1} (F)

spectre RMN (CCl_4) :

δ = 3,63 ppm (singulet) : 1 H : hydroxyle

δ = 3,37 ppm (multiplet): 2 H

δ = 2,40 ppm (multiplet): 6 H : liés à l'azote

δ = 1,55 ppm à 0,45 ppm : 12 H

(pipéridino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 éthyle-2 cyclopropane : I n° 11

$Eb_{0,05}$ = 85° ; $n_D^{19°}$ = 1,4751 ; Rdt quantitatif

Analyse : $C_{12}H_{23}NO$

Calc. %	C 73,02	H 11,75	N 7,10
Tr.	73,33	11,48	7,18

spectre RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,70 ppm (singulet) : 1 H : hydroxyle

δ = 3 ppm (multiplet): 1 H : CH lié à l'hydroxyle

δ = 2,40 ppm (multiplet): 6 H : liés à l'azote

δ = 1,47 ppm (multiplet): 6 H pipéridiniques

δ = de 1,35 à 0,47 ppm (massif) : 9 H

(pipéridino-2' hydroxy-1' éthyle)-1 phényl-2 cyclopropane : I n° 12

$Eb_{0,05}$ = 138°-140° ; $n_D^{15°}$ = 1,5358 ; Rdt quantitatif

Analyse : $C_{16}H_{23}NO$:

Calc. %	C 78,30	H 9,45	N 5,71
Tr.	78,57	9,38	5,83

spectre IR : ν OH : 3405 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3060 cm^{-1} (m), 1030 cm^{-1} (m)

ν phényle : 3025 cm^{-1} (m), 1600 cm^{-1} (F), 695 cm^{-1}, 750 cm^{-1}

spectre RMN : (CCl_4) :

δ = 7,05 ppm (multiplet) : 5 H benzéniques

δ = 4,65 ppm (multiplet) : 1 H : CH lié à l'hydroxyle

δ = 3,77 ppm (s) : 1 H : hydroxyle

δ = 3,48 ppm à 0,9 ppm : 16 H

PREPARATION D'ESTERS DERIVES DES α-AMINO ALCOOLS α'-CYCLOPROPANIQUES

Mode opératoire général

Ils sont obtenus sous forme de chlorhydrates par addition, en quantités équimoléculaires, d'alcool cyclopropanique et du chlorure d'acide correspondant, le diméthoxy-1,2 éthane anhydre servant de solvant. La réaction exothermique s'accompagne parfois de la précipitation du chlorhydrate de l'ester. Souvent cette précipitation demande plusieurs heures voire une journée, avant d'apparaître. Les rendements sont quantitatifs.

Cependant ces esters sont hygroscopiques et nécessitent une manipulation rapide au cours des opérations de recristallisation. Le diméthoxy-1,2 éthane anhydre nous a paru être le meilleur solvant de recristallisation de ces produits. Ces esters peuvent être libérés de leur chlorhydrate. On opère alors par lavage au moyen d'une solution aqueuse de soude à 20 %, ramenant le pH = 9. On poursuit par une extraction à l'éther. Après séchage sur sulfate de sodium, chasse du solvant, on distille sous vide.

Caractéristiques physiques

Elles sont rassemblées dans le tableau II.
Les analyses centésimales sont conformes avec les structures proposées.

Caractéristiques spectrales

spectre IR : Les produits étant solides, on les a agglomérés à une pastille de KBr.

On note : disparition de la bande d'absorption νOH

apparition des bandes d'absorption caractéristiques des fonctions esters : 1730-1710 cm^{-1} ν C = O

1250-1220 cm^{-1} ν C-O-C-

présence de bandes d'absorption du cyclopropane mentionnées antérieurement : 3050-3030 cm^{-1} ; 1060-1020 cm^{-1}

PREPARATION DES (DIALKYLAMINO-2' ALKYL-1' HYDROXY-1' ETHYLE)-1 CYCLOPROPANE

Le principe opératoire étant sensiblement identique pour tous les composés préparés, nous ne décrirons que la méthode générale.

Mode opératoire

Dans un tricol de 100 cm^3, muni d'une agitation magnétique d'une ampoule isobare, d'un thermomètre, et d'un réfrigérant ascendant isolé de l'atmosphère extérieure par une garde à $CaCl_2$, on place, sous azote, 0,03 mole d'une solution éthérée d'α-amino-cétone α'-cyclopropanique. On y additionne, goutte à goutte, 0,1 mole d'une solution d'organolithien. On constate une élévation de température. L'addition achevée, on porte de 1 h à 3 h à reflux du solvant.

Après les traitements habituels, on récupère l'alcool tertiaire souhaité.

Nous avons utilisé comme réactif du n-butyl lithium et du phényllithium.

CARACTERISTIQUES PHYSIQUES ET SPECTRALES

(diméthylamino-2' phényl-1' hydroxy-1' éthyle)-1 méthyl-2 cyclopropane : III n° 1

Eb_{12} = 120°-122° ; $n_D^{20°}$ = 1,5068 ; Rdt = 85 %

Analyse : $C_{14}H_{21}NO$

Calc. %	C 76,65	H 9,65	N 6,39
Tr.	76,92	9,33	6,32

spectre IR : ν OH : 3400 cm^{-1} (F)

ν phényle : 3015 cm^{-1} (m), 1600 cm^{-1} (F) (m)

ν cyclopropane : 3035 cm^{-1} (F), 1020 cm^{-1} et 1040 cm^{-1}

ν fonction aminée : ∿ 2750 cm^{-1} (F)

spectre RMN (CCl_4) :

δ = 7,27 ppm (multiplet) : 5 H benzéniques

δ = 3,56 ppm (singulet) : 1 H hydroxyle

δ = 2,78 ppm à 0,68 ppm : 15 H

(diméthylamino-2'n butyl-1' hydroxy-1' éthyle)-1 éthyle-2 cyclopropane : III n°2

Eb_{10} = 108°-110° ; $n_D^{28°}$ = 1,4508 ; Rdt ≃ 80 %

Analyse : $C_{13}H_{27}NO$

Calc. %	C 73,16	H 12,76	N 6,57
Tr.	72,98	12,93	6,75

spectre IR : ν OH : 3395 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3035 cm^{-1} (f), 1035 cm^{-1} (m)

ν fonction aminée : $\sim$ 2800 cm^{-1} (F)

spectre RMN (CCl_4) :

δ = 3,42 ppm : 1 H : hydroxyle

δ = 2,35 ppm (singulet) : 6 H : $N-(CH_3)_2$

δ = 2,30 ppm (multiplet): 2 H : $-CH_2-N$

(pipéridino-2' phényl-1' hydroxy-1' éthyle)-1 méthyl-2 cyclopropane: III n°3

$Eb_{0,05}$ = 110°-112° ; $n_D^{18°}$ = 1,5333 ; Rdt ≃ 82 %

Analyse : $C_{17}H_{25}NO$

Calc. %	C 78,70	H 9,72	N 5,40
Tr.	78,85	9,46	5,62

spectre IR : ν OH : 3350 cm^{-1} (F)

ν phényle : 3010 cm^{-1} (m), 1600 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3030 cm^{-1} (m), 1040 cm^{-1} (m)

ν pipéridine : ∿ 2800 cm^{-1}

spectre RMN (CCl_4) :

δ = 7,22 ppm (multiplet) : 5 H benzéniques

δ = 3,90 ppm (singulet) : 1 H hydroxyle

δ = 2,75 ppm à 0,62 ppm : 19 H

(pipéridino-2'n butyl-1' hydroxy-1' éthyle)-1 méthyl-2 cyclopropane : III n°4

$Eb_{0,05}$ = 89°-90° ; $n_D^{18°}$ = 1,4672 ; Rdt ≃ 85 %

Analyse : $C_{15}H_{29}NO$

Calc. %	C 75,24	H 12,22	N 5,85
Tr.	75,82	12,01	5,78

Les caractéristiques IR et RMN sont du même ordre que pour les composés précédents.

(pipéridino-2' phényl-1' hydroxy-1' éthyle)-1 éthyle-2 cyclopropane: III n°5

$Eb_{0,05}$ = 130°-135° ; $n_D^{20°}$ = 1,5028 ; Rdt ≃ 85 %

Analyse : $C_{18}H_{27}NO$

Calc. %	C 79,05	H 9,96	N 5,13
Tr.	78,84	10,12	5,34

Les caractéristiques IR et RMN sont du même ordre que celles des composés précédents.

(pipéridino-2' n butyl-1' hydroxy-1' éthyle)-1 éthyle-2 cyclopropane: III n°6

$Eb_{0,05}$ = 120°-125° ; $n_D^{21°}$ = 1,4657 ; Rdt ≃ 82 %

Analyse : $C_{16}H_{31}NO$

Calc. %	C 75,81	H 12,34	N 5,53
Tr.	76,16	12,09	5,41

Les caractéristiques IR et RMN sont du même ordre que celles des composés précédents.

BIBLIOGRAPHIE

1 - A.D. BUCKINGHAM, J. SCHAEFER, W.G. SCHNEIDER, J. chem. Phys., 1960, 32, 1227.

2 - J.C. SCHUG, J. phys. Chem., 1966, 70, 1816.

3 - P. LASZLO, "Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Pergamon Press. Ed., 1967, vol. 3, p. 231.

4 - N.S. BHACCA et D.H. WILLIAMS, "Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry", Holden-Day, San-Francisco, 1964, vol. 7, p. 159.

5 - J.D. CONNOLLY et R. Mc. CRINDLE, Chem. and Ind. (London) 1965, p. 379.

6 - S. BORY, M. FETIZON, P. LASZLO, D.H. WILLIAMS, Bull. Soc. chim., 1965, p. 2541.

7 - J. SEYDEN-PENNE, P. ARNAUD, J.L. PIERRE, M. PLAT, Tetrahedron Letters, 1967, 38, 3719 et références citées.

8 - J. SEYDEN-PENNE, T. STRZALKO, M. PLAT, Tetrahedron Letters, 1965, 50, 4597.

9 - " ibid " Tetrahedron Letters, 1966, 30, 3611.

10 - J.L. PIERRE, Thèse, Grenoble, 1966.

11 - A. KIRMANN, R. FREYMANN et P. DUHAMEL, Bull. Soc. chim., 1961, p. 1238.

12 - C. AGAMI et J.P. PIERRE, Bull. Soc. chim., 1969, p. 1963.

13 - L.J. BELLAMY, "The I.R. Spectra of Complex Molecules" J. Willey, 1957.

14 - V.A. SLABEY, J. amer. chem. Soc. 1954, 76, 3604.

15 - C.F.H. ALLEN, T.J. DAVIS, W.J. HUMPHLETT, S.W. STEWART, J. org. Chem. 1957, 22, 1291.

16 - N.H. CROMWELL et M.A. GRAFF, J. org. Chem. 1952, 17, 414.

17 - P.J.C. FIERENS et J. NASIELSKI, Bull. Soc. chim. belges, 1962, 71, 187.

18 - E.N. TRACHTENBERG et G. ODIAN, Chem. and Ind. 1958, p. 490.

19 - NOACK, Spectrochim. Acta , 1962, 18, 692 et 1625 et références citées.

20 - G. HERZBERG "I.R. and Raman Spectra of Complex Molecules" Van Nostrand, 1945.

21 - J.P. PHILLIPS "Spectra-Structure Correlation" Acad. Press. N-Y, 1964.

22 - A. GASET, L. LAFAILLE, A. VERDIER et A. LATTES, Bull.Soc.chim.1968,p. 4108.

23 - N.H. CROMWELL, R.E. BAMBURY et J.L. ADELFANG, J.amer.chem.Soc.1960,82,4241.

24 - "Pharmacodynamie biochimique", Masson et Cie, Paris 1961.

25 - G. STURTZ et M. BABOULENE, Chimie Thérapeutique, 1969, 3, 195.

26 - H. RIVIERE, Bull. Soc. chim. 1962, p. 1389.

27 - R. BALTZY, E. LORZ, F. RUSSEL, F.M. SMITH, J. amer. chem. Soc. 1955, 77, 625.

CHAPITRE III

LE PARAFLUORO BENZOYL METHYLENE PHOSPHONATE DE DIETHYLE : INTERMEDIAIRE DE SYNTHESE DE DERIVES AMINO METHYL-1 PARA FLUORO BENZOYL-2 CYCLOPROPANE

PLAN

I - INTRODUCTION
II - GENERALITES
III - RESULTATS EXPERIMENTAUX - DISCUSSION -
IV - PARTIE EXPERIMENTALE

I. INTRODUCTION

La recherche de nouveaux composés possédant une activité sur le système nerveux central présente, à notre avis, un double intérêt :

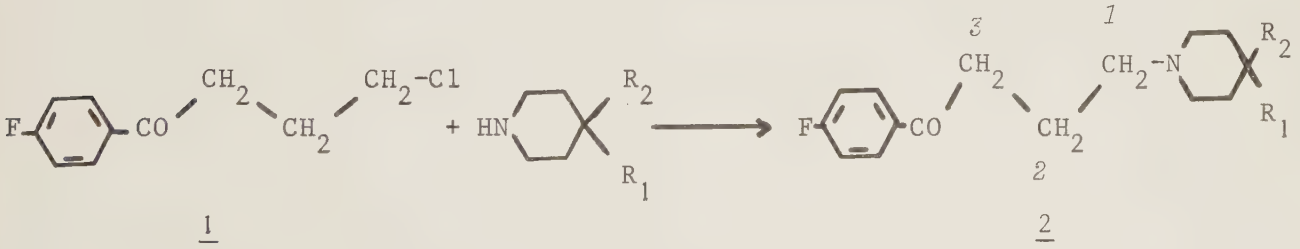
- d'une part, de pouvoir éventuellement améliorer les thérapeutiques déjà existantes,
- d'autre part, par les relations structure-activité qu'elle permet de mettre en évidence, d'apporter des éléments nouveaux dans la connaissance fondamentale du fonctionnement du système nerveux.

La compréhension de l'activité biologique est, par ailleurs, très importante. Il semble que dans certains psychotropes il faille rechercher l'activité pharmacologique par une action au niveau de "récepteurs" soit enzymatiques soit chimiques.

On sait, par exemple, que la trans phényl-2 cyclopropyl amine (tranylcypromine, SKF 385) est un agent inhibiteur de la mono amine oxydase et possède des propriétés chimiques antidépressives (1)(2). L'activité de certains produits pourrait s'expliquer, également, par une action physicochimique au contact des membranes cellulaires (3).

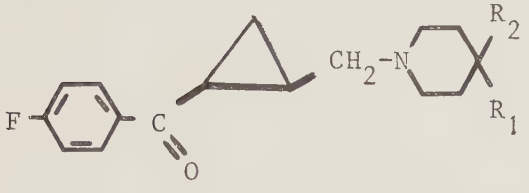
Aussi, quand on connaît la spécificité d'action des systèmes enzymatiques en fonction d'une stéréochimie très précise du substrat (4), il paraît intéressant de voir, si des modifications des degrés de liberté d'une molécule reconnue active, vont provoquer une variation de l'activité pharmacologique du nouveau produit.

P.A. JANSSEN et Coll. (5) ont mis en évidence les propriétés neuroleptiques de nombreux composés pipéridiniques du type 1 dérivant de la parafluoro ω-chloro butyrophénone 2 selon le schéma :

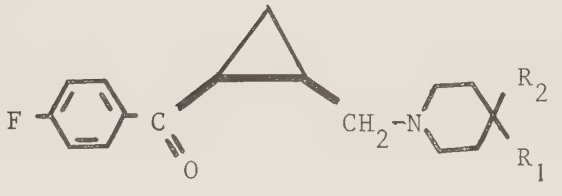


1 2

En essayant de créer entre les carbones *2* et *3* de ces molécules 2 un noyau cyclopropane, on gelait un certain nombre de conformations rendues possibles par l'hybridation sp^3 des trois carbones. Les produits 3 ainsi formés ne peuvent présenter alors que deux configurations cis ou trans par rapport au cycle trigonal.



3 "trans"



3 "cis"

(Les parties en traits forts sont complètement rigidifiées).

Nous nous sommes donc attachés à rechercher les moyens de synthèse de ces molécules 3, afin de les soumettre à une évaluation pharmacologique comparative.

Lors de la rédaction de ce travail, nous avons eu connaissance d'une recherche élaborée par M. JULIA et G. BOURGERY sur la préparation d'un analogue cyclopropanique de l'halopéridol (†) ; cette étude sensiblement identique à la nôtre quant aux motivations, est très différente par l'approche chimique. La publication récente d'un brevet

---

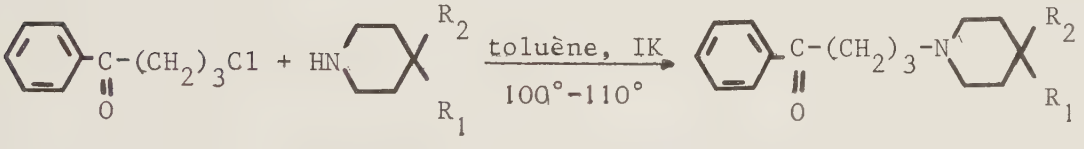
(†) Dénomination commerciale de 1'(hydroxy-4' parachlorophényl-4' pipéridino-4 parafluorobutyrophénone (5) :

américain (6) décrit, à partir de réactions semblables à celles de ces auteurs français, des molécules de structure voisine.

Nous rapporterons, dans les généralités, les résultats acquis par ces chercheurs.

II. GENERALITES

Parmi les différents procédés d'obtention des butyrophénones basiques 2 décrits dans la littérature, le plus communément utilisé est celui proposé par P.A. JANSSEN et Coll. (7). Il consiste en une condensation directe, dans un solvant non polaire tel que le toluène, d'un mélange de chloro-4 butyrophénone et du dérivé pipéridinique par chauffage à l'autoclave vers 100° - 110° en présence d'iodure de potassium.



Nous pouvions envisager d'obtenir les dérivés cyclopropaniques correspondants 3 selon cette réaction. Ceci supposait l'accès au chlorométhyl-1 benzoyl-2 cyclopropane 4.

4

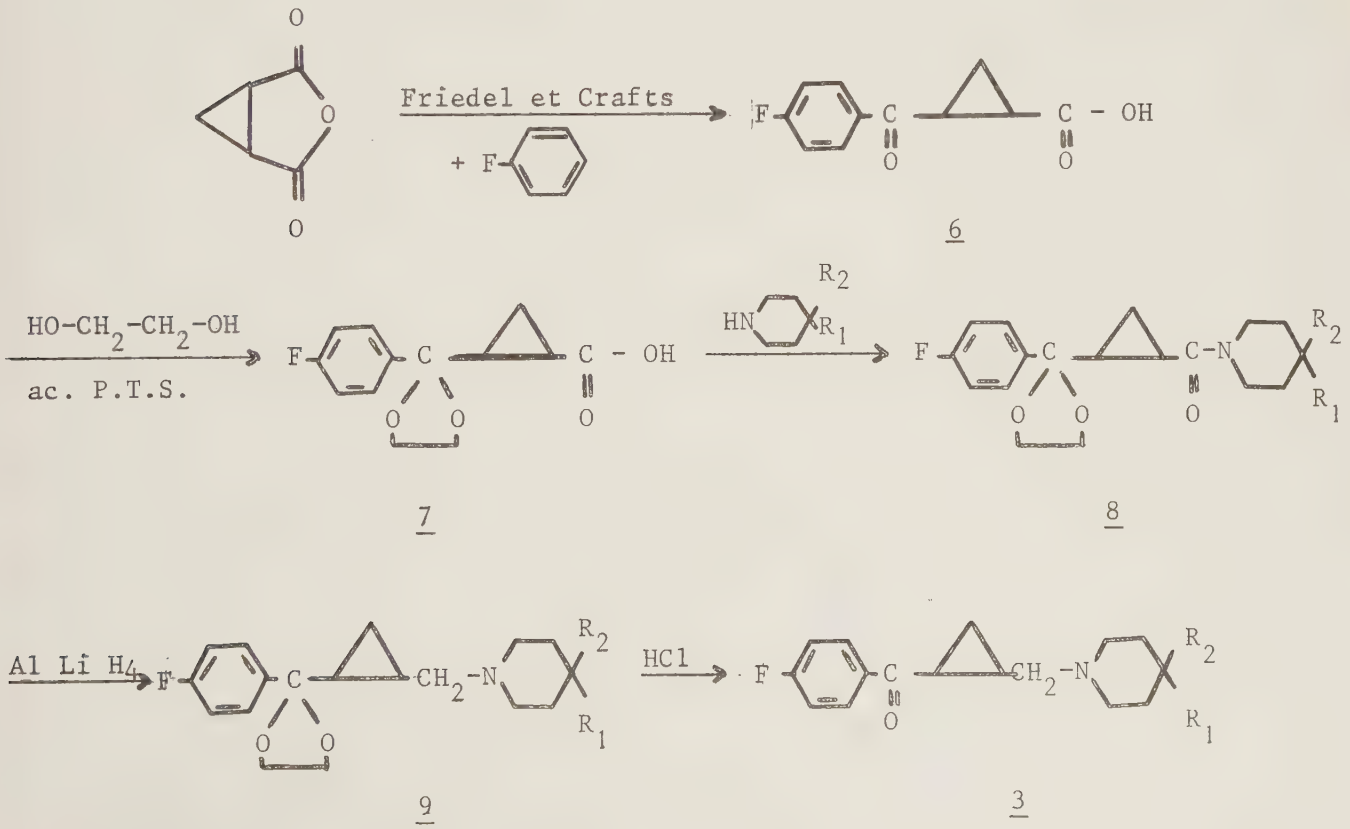
5

Dans cette même optique, G. BOURGERY (8) essaya diverses méthodes d'halogénation et de tosylation de l'hydroxy méthyl-1 benzoyl-2 cyclopropane 5 obtenu suivant la technique proposée par G. MOUZIN (9). Cependant, ces divers procédés ne donnèrent que "des mélanges de produits, noircissant immédiatement, non isolables, ni identifiables".

G. BOURGERY fut, alors, contraint d'abandonner cette voie qui paraissait délicate. Pour parvenir à ses fins, il utilisa deux chemins différents selon l'isomère désiré : cis ou trans.

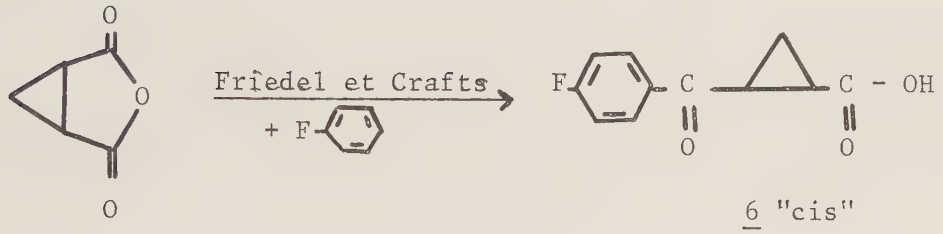
Rappelons brièvement ces diverses étapes réactionnelles.

L'acide parafluorobenzoyl-2 cyclopropane carboxylique 6 est préparé, en quantité importante et avec un rendement satisfaisant, en suivant le procédé décrit par L. Mac COY (10) : réaction de Friedel et Crafts entre l'anhydride cyclopropane dicarboxylique et le fluorobenzène en présence de chlorure d'aluminium. Après blocage de la fonction cétone en dioxolanne 7, la méthode de BOISSONNAS permet de passer au céto amide 8 qui est réduit totalement par l'hydrure double de lithium et d'aluminium en composé 9. La libération de la fonction cétonique, permet d'obtenir l'aminométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane 3.

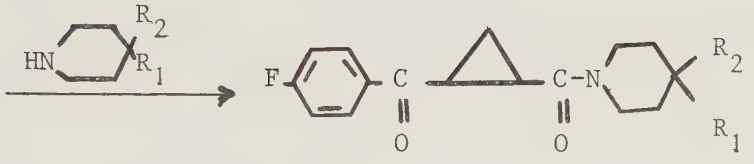


6 7 8 9 3

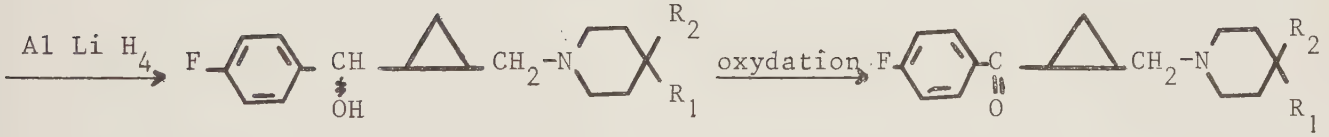
Cependant l'acide parafluorobenzoyl-2 cyclopropane carboxylique 6 sous la configuration "cis" n'a pas pu fournir de dioxolanne 7 malgré plusieurs tentatives. En conséquence, G. BOURGERY résolut ce nouveau problème par la séquence de réactions suivantes.



6 "cis"



10

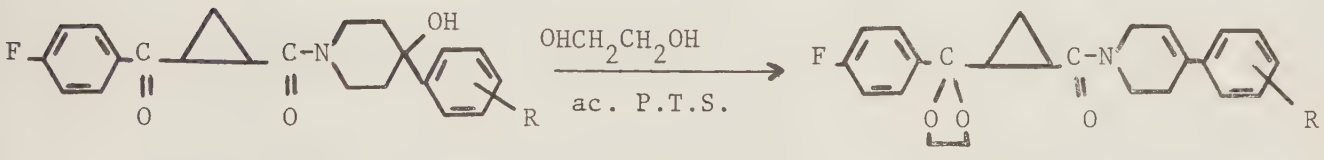


11 3 "cis"

Le céto amide "cis" 10, obtenu par la méthode de BOISSONAS, est réduit totalement par l'hydrure double de lithium et d'aluminium en amino alcool 11 lequel par oxydation ménagée permet d'aboutir à l'amino méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane "cis" 3 cherché.

Cette dernière réaction n'a pu être réalisée qu'avec le procédé décrit récemment par Von R. BINDER et H. WEHRLI (11) pour l'oxydation sélective d'amîno alcool en série stéroïde.

Les chercheurs américains ont utilisé une voie d'accès associant les deux schémas réactionnels proposés par M. JULIA et G. BOURGERY. S'ils partent également, de l'acide parafluorobenzoyl-2 cyclopropane carboxylique 6, ils passent directement au céto amide 10 correspondant. Le blocage de la fonction cétonique en dioxolanne 12 est nécessaire afin de réduire, par l'hydrure double d'aluminium et de lîthium, le groupement amide. Les conditions de synthèse de ce dioxolanne 12, à chaud en présence d'acide paratoluène sulfonique, provoque la déshydratation de l'alcool tertiaire porté par l'amine.

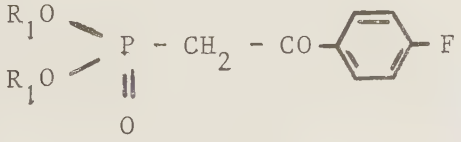


10 12

R = Cl, F, OCH_3

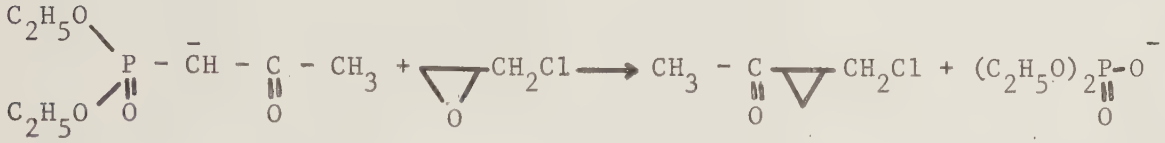
On constate, donc, que les méthodes proposées par ces différents auteurs sont limitées dans le choix des substituants portés par l'amine pipéridinique du fait même des opérations de réduction et de blocage-déblocage des groupements carbonyles.

Nous avons, quant à nous, pensé que le chlorométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane 4 (R = F) pouvait être accessible à partîr du parafluorobenzoyl méthylène phosphonate de dialcoyle 13.



13

G. STURTZ (12) avait montré, en effet, que l'on pouvait obtenir des chlorométhyl-1 acyl-2 cyclopropane par action des carbanions β-cétophosphonates sur l'épichlorhydrine

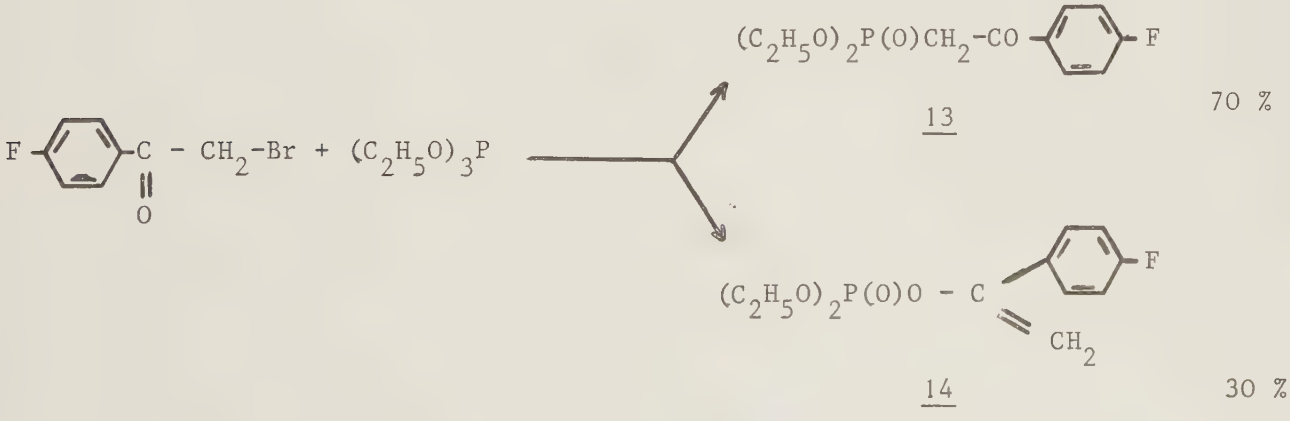


Aussi, à partir de ce composé 4, nous pouvions envisager d'aboutir par une condensation directe des pipéridines substituées, selon le procédé de P.A. JANSSEN et Coll., aux dérivés aminométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropanes 3 en un nombre d'étapes plus restreint.

III. RESULTATS EXPERIMENTAUX - DISCUSSION -

a) Synthèse du chlorométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane

Dans un premier stade, il nous fallait préparer le parafluorobenzoyl méthylène phosphonate de diéthyle 13. Par chauffage de la parafluoroacétophénone bromée et du phosphite triéthylique, selon une isomérisation d'ARBUZOV, on obtient le phosphonate 13. Cependant la réaction parasite de PERKOW qui donne lieu à la formation du phosphate d'énol 14 concurrence la réaction d'ARBUZOV.



Ces deux produits phosphorés sont pratiquement inséparables par distillation. Nous avons donc été amenés à rechercher une méthode sélective de séparation par dégradation du phosphate d'énol 14.

Ce type de composé subit, en effet, très facilement l'hydrolyse acide. La fragilité du phosphonate, vis-à-vis des acides, nécessite, cependant, des précautions. Un reflux de cinq minutes dans une solution aqueuse à 10 % d'acide chlorhydrique fumant suffit à couper le phosphate d'énol en régénérant la parafluoroacétophénone. Cette cétone est récupérée par distillation et peut-être, de nouveau, recyclée à la suite d'une bromation selon R.M. COWPER et L.H. DAVIDSON (13).

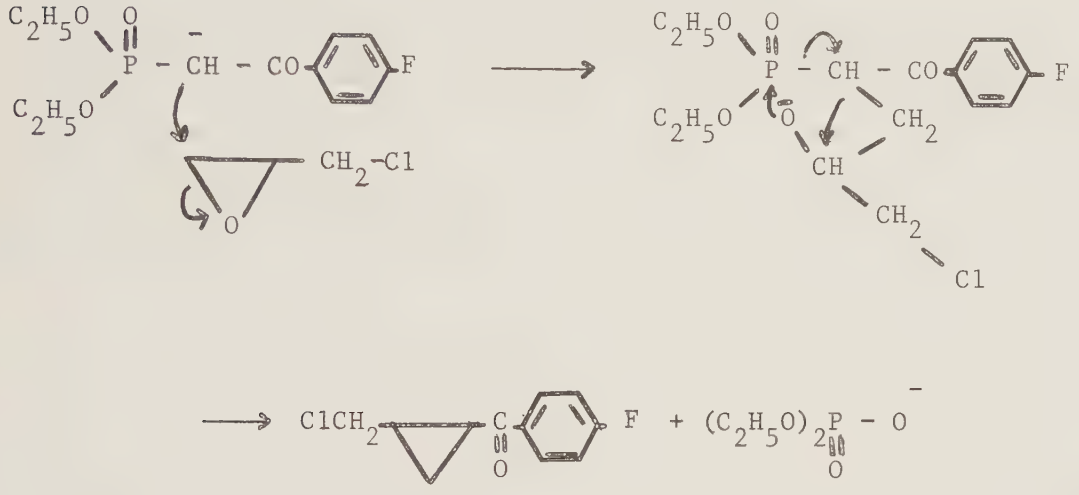
Le parafluorobenzoyl méthylènephosphonate de diéthyle 13, ainsi obtenu, donne le carbanion correspondant par attaque de l'hydrure de sodium (HNa) en suspension dans du diméthoxy-1,2 éthane anhydre (DME). Ce carbanion réagit, dans un autoclave à 110° durant 20 h, sur l'épichlorhydrine et conduit au chloro méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane 4 avec un excellent rendement (80 %). Ce composé a été caractérisé par son analyse centésimale, ses spectres physiques et sa 2,4 dinitrophénylhydrazone.

b) Stéréochimie du chlorométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane

Pour cette étude, nous avons utilisé la méthode décrite au chapitre II au sujet de la configuration des α-amino-cétones α'-cyclopropaniques (14). L'effet de solvants observé dans les spectres de résonance magnétique nucléaire du chlorométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane 4 incline à lui attribuer la configuration trans par rapport au cycle trigonal. Nous obtenons, en effet, pour le méthylène un $\Delta^{CCl_4}_{C_6H_6}$ égal à 18,6 Hz et un $\Delta^{CDCl_3}_{C_6H_6}$ égal à 19,3 Hz . En accord, dès lors, avec différents travaux (15), cet effet de solvants positif est caractéristique d'une structure trans. Nous aurons plus loin une preuve supplémentaire de cette stéréospécificité en identifiant l'un de nos composés, à savoir le (hydroxy-4' parachlorophényl-4') pipéridino méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane, à celui obtenu par G. BOURGERY (8) comme étant le composé trans.

c) Mécanisme de formation

La synthèse du chlorométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane 4 est à envisager selon un mécanisme identique à celui proposé lors de la formation des α-amino-cétones α'-cyclopropaniques (cf. chapitre I).



Le carbanion phosphonate provoque l'ouverture du cycle époxydique avec formation d'un anion γ phosphonique. Ce dernier évolue en carbanion phosphate instable qui se réarrange en cyclopropyl cétone par une substitution nucléophile intramoléculaire. Le rendement supérieur à celui obtenu lors de la préparation des α-amino-cétones α'-cyclopropaniques est, sans doute, dû à une plus grande stabilité du carbanion phosphonate du fait même de la présence du noyau phènyle substitué par un groupement électronégatif.

d) Substitution du chlorométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane par diverses amines.

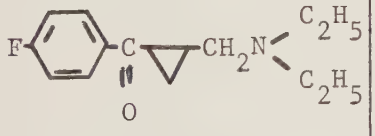
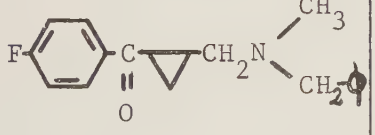
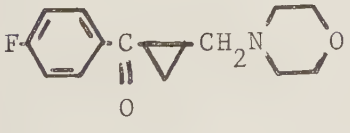
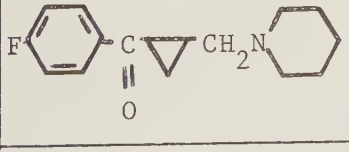
Le passage aux dérivés amino-méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropanes 3 pouvait, dès lors, être tenté. Dans un premier temps et pour étudier la substitution nucléophile du chlore par les amines secondaires ramifiées, nous avons opéré avec des amines simples telles que diéthylamine, morpholine, pipéridine. Nous avons fait appel à la méthode décrite par P.A. JANSSEN et Coll. (7 a). Un reflux, plus

ou moins long selon les bases de départ, de la cétone cyclopropanique en large excès d'amîne dans du toluène, en présence d'iodure de potassium, conduît à la condensation souhaitée.

Quelques variantes de cette méthode ont été également essayées. C'est aînsi que nous avons remplacé le toluène par de la triéthylamine et même du diméthoxy-1,2 éthane avec ou sans iodure de potassium. Les résultats obtenus sont sensiblement identiques. Cependant, on constate qu'il est pratiquement impossible d'obtenir une réaction complète. On récupère, en effet, de la cétone cyclopropanique initiale.

Les différentes amino-méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropanes préparées sont regroupées dans le tableau I.

TABLEAU I

N°	Produits	Formule brute	Eb/nm	$n_D^{t°}$	Rdt %
1		$C_{15}H_{20}NOF$	118°-120°/0,05	1,5133/18°	78
2		$C_{19}H_{20}NOF$	165°-168°/0,05 se décompose	1,5403/18°	90 en brut
3		$C_{15}H_{18}NO_2F$	127°-129°/0,05	1,5348/20°	82
4		$C_{16}H_{20}NOF$	130°-131°/0,03	1,5298/19	80

L'application de cette méthode de condensation à des amines pipéridiniques diversement substituées posait certains problèmes. On ne pouvait pas, en effet, utiliser un excès d'amine pipéridinique afin de capter l'acide chlorhydrique formé. Des essais effectués à reflux de la triéthylamine, en présence ou en absence d'iodure de potassium, ont conduit à des mélanges de produits gommeux difficilement isolables et identifiables.

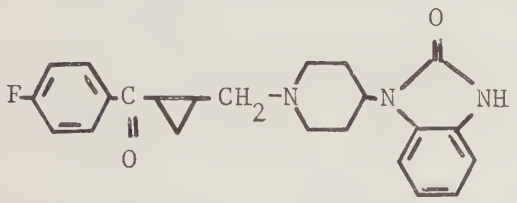
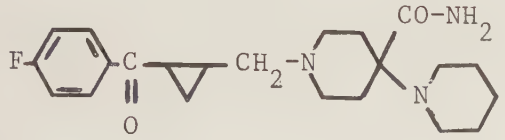
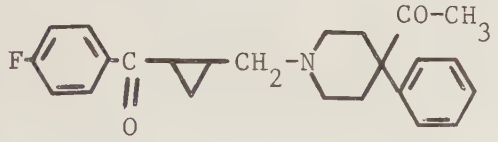
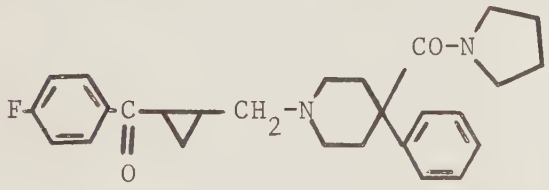
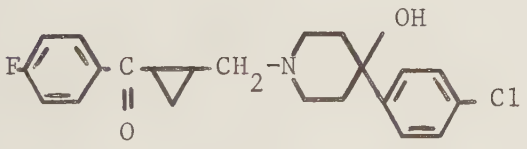
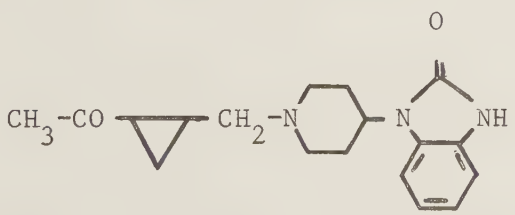
Une autre technique, décrite par P.A. JANSSEN (16) et appliquée récemment par S. LECOLIER et G. TROUILLER (17) pour la condensation de spiro oxazolidinones basiques sur l'ω-chloro parafluorobutyrophénone, devait nous permettre d'obtenir de meilleurs résultats.

On porte à reflux de la méthyl isobutylcétone un mélange de chlorométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane et d'amine en présence de carbonate de potassium et de quelques cristaux d'iodure de potassium. La réaction est suivie au moyen de la chromatographie sur plaque de gel de silice en couches minces (CCm). Elle apparaît complète suivant des temps de chauffage différents selon l'amine de départ.

Nous regrouperons dans le tableau II les différents composés obtenus. Nous avons été guidés, dans le choix des amines pipéridiniques initiales, par l'importante activité biologique qu'offrent certains produits analogues, dérivés des butyrophénones basiques. La comparaison, lors d'une évaluation pharmacologique, pouvait se révéler intéressante au niveau d'une étude structure activité.

L'(oxo-2' benzimidazolinyl-1') pipéridino méthyl-1 acétyl-2 cyclopropane (II n° 6) a été synthétisé à partir du chloro méthyl-1 acétyl-2 cyclopropane selon un procédé identique à celui que nous avons décrit précédemment pour les composés fluorés. D'autre part cette méthyl cétone cyclopropanique a été obtenue, selon G. STURTZ (18), au moyen du carbanion de l'oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle. La comparaison du point de vue activité pharmacologique des composés II n° 1 et II n° 6 était intéressante à connaître.

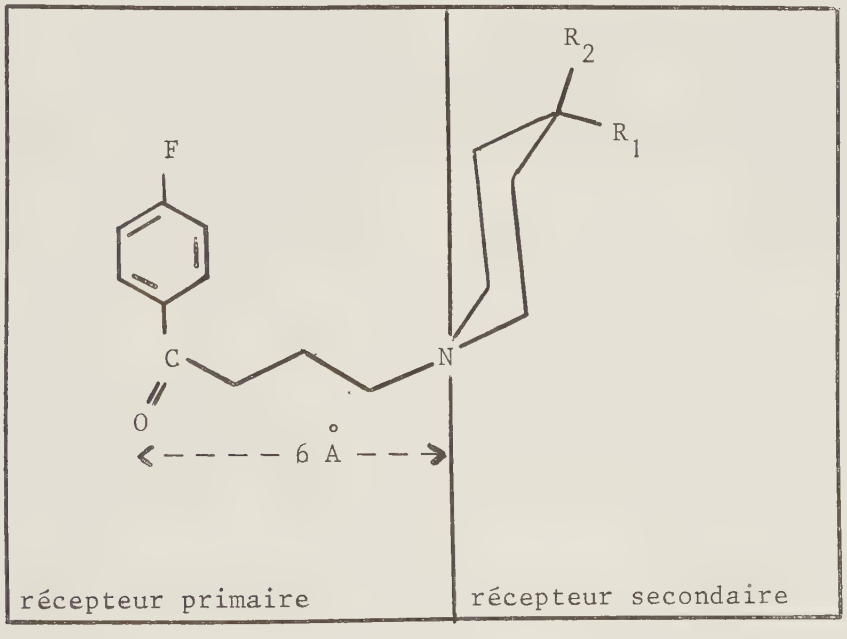
TABLEAU II

N°	Produits	Formule brute	Point Fusion
1		$C_{23}H_{24}FN_3O_2$	163° - 164°
2		$C_{22}H_{30}FN_3O_2$	174° - 175°
3		$C_{24}H_{26}FNO_2$	106° - 108°
4		$C_{27}H_{31}FN_2O_2$	180° - 182°
5		$C_{22}H_{23}ClFNO_2$	115° - 117°
6		$C_{18}H_{23}N_3O_2$	142° - 143°

e) Approche d'un mécanisme d'action éventuel

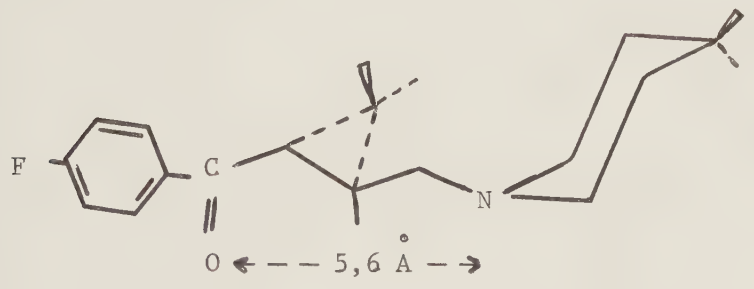
Dans l'état actuel de nos connaissances, on sait les difficultés rencontrées pour relier la structure chimique à l'activité biologique. On connaît notamment les incertitudes relatives au passage d'une configuration cristalline aux diverses conformations du même composé en solution, sans parler des modifications métaboliques toujours possibles et souvent délicates à mettre en évidence. Il nous faut donc être très prudents dans cette approche.

Lors de l'étude d'un mécanisme d'action probable de substances neuroleptiques du type des parafluorobutyrophénones basiques, P.A. JANSSEN et coll. (19) ont proposé un schéma représentatif de cette notion structure-activité.

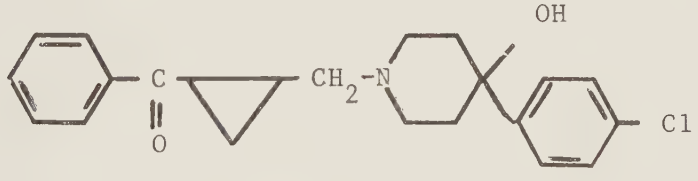


On y décèle une identité de distance entre l'oxygène du carbonyle et l'atome d'azote pipéridinique de 6 Å (Angströns) ainsi que la planéité de la chaîne oxopropylamine. Les premiers résultats des tests pharmacologiques des aminométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropanes trans ayant montré que ces composés possèdaient une activité biologique du même type, nous pouvions rechercher si ces données étaient respectées dans certaines conformations.

La construction du récepteur primaire à l'aide des modèles moléculaires, nous confirme que la distance oxygène du carbonyle-azote pipéridinique peut conserver une valeur du même ordre puisque égale à ∿ 5,6 Å et qu'une certaine planéité de la chaîne oxo-cyclopropylamine peut être obtenue.



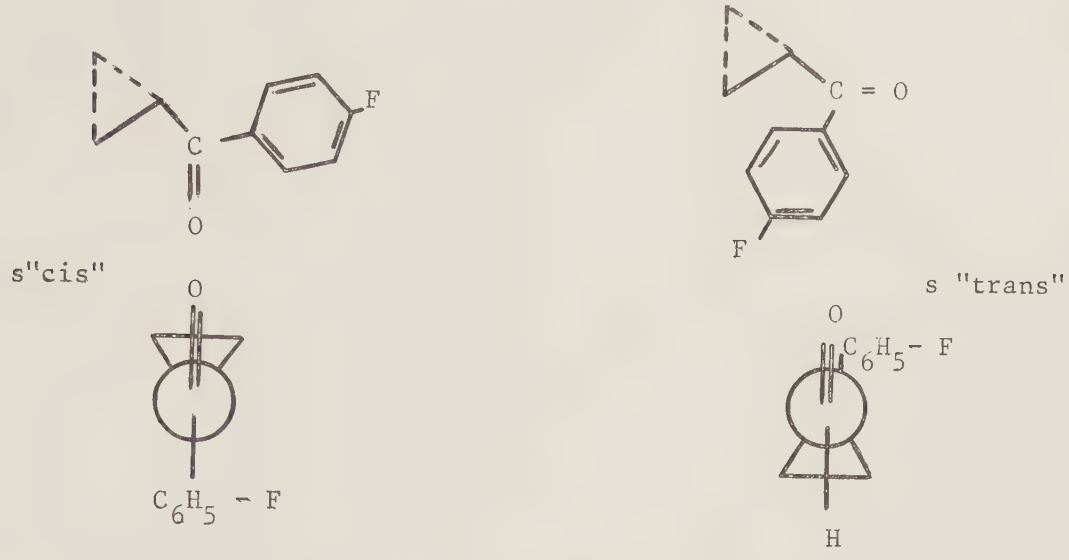
Ceci corrobore l'hypothèse émise par G. BOURGERY (8) qui, en s'appuyant sur une étude, en infra-rouge et en ultra-violet, des variations de la vibration de la bande d'absorption de la fonction cétonique concluait à l'absence d'interactions azote-carbonyle de 1'(hydroxy-4' para-chlorophényl-4') pipéridino méthyl-1 benzoyl-2 cyclopropane,



interactions qui nécessitent, d'après les modèles moléculaires, une distance azote-carbonyle d'environ 1,9 à 2,1 Å.

On pouvait essayer d'aller plus loin et de déterminer s'il pouvait exister une conformation stable du groupement parafluorobenzoyle vis-à-vis du noyau cyclopropanique. En effet, celui-ci peut se mettre, par analogie avec le cas de cétones α-β éthyléniques, sous les formes

s-cis et s-trans, en écartant la possibilité de formes dites "gauches" peu vraisemblables dans ces composés.

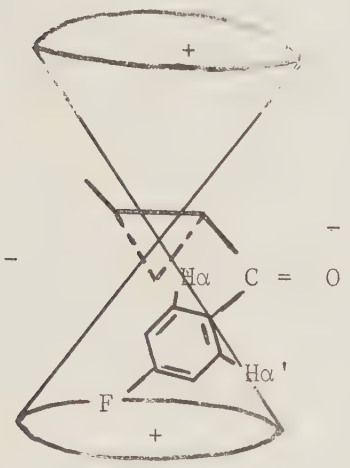


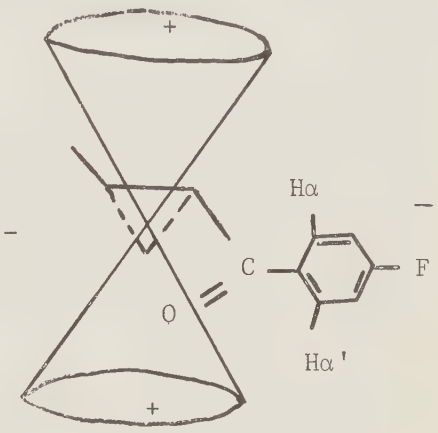
Diverses études conformationnelles sur des composés carbonylés cyclopropaniques sont reportées dans la littérature. C'est ainsi que J.L. PIERRE et P. ARNAUD (20) parviennent à déterminer les pourcentages de forme s-cis et s-trans dans des méthyl cyclopropyl cétones en considérant l'influence de l'anisotropie diamagnétique du cycle trigonal sur le glissement chimique des protons du groupe acétyle. Ils ont par un calcul modifié de la méthode "point-dipôle" de Mac CONNEL (21), localisé au centre du cycle, déterminé les valeurs définissant un effet de blindage des protons de l'acétyle pour la conformation s-trans et celui de déblindage pour la conformation s-cis. La résonance magnétique nucléaire permet ensuite une estimation des proportions relatives à ces deux formes. Nous avons appliqué cette méthode au chlorométhyl-1 acétyl-2 cyclopropane et nous sommes parvenus aux résultats suivants :

∿ 85 % de forme s-cis

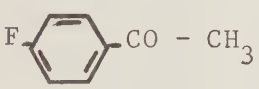
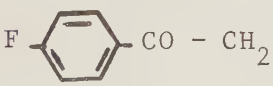
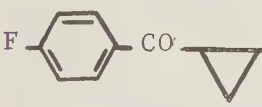
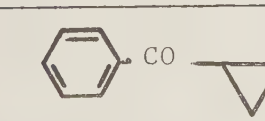
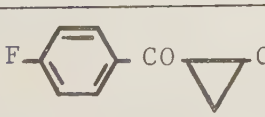
∿ 15 % de forme s-trans

Dans le cas des benzoyl cyclopropanes l'existence de nombreux paramètres dus aux diverses interactions rend inapplicable le calcul proposé par J.L. PIERRE et P. ARNAUD. Cependant, dans l'éventualité d'une forme s-trans, on devrait observer un effet de blindage du proton Hα situé dans le cône d'anisotropie du cyclopropane et inversement dans le cas de la forme s-cis.





Or, nous ne notons aucune modification de la valeur de ces déplacements chimiques, pris dans diverses molécules comme l'indique le tableau suivant :

essai	Produits	δ Hα, Hα'	référence
1		7,95 ppm	produit Aldrich
2		7,96 ppm	ce travail
3		7,95 ppm	ce travail
4		8,03 ppm	(22) mélange s-cis, s-trans
5		entre 8 ppm et 7,97 ppm	ce travail

Nous pouvons donc envisager que les protons benzéniques Hα et Hα' ne sont pas soumis à l'effet diamagnétique exercé par le cône d'anisotropie du cyclopropane. Ceci nécessite pour la molécule une conformation s-cis.

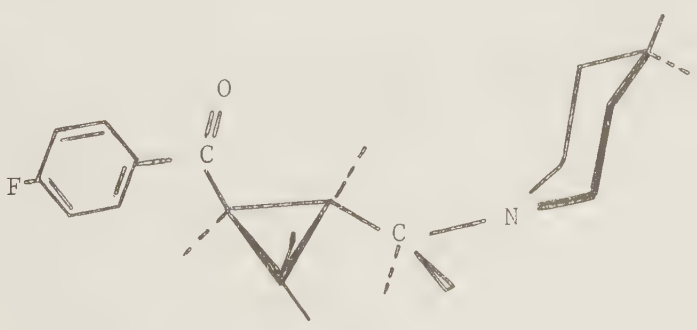
En faveur de cette forme plusieurs arguments peuvent être développés. En tout premier lieu, signalons un empêchement stérique apparent dans la forme s-trans. Les protons Hα et Hα' du phényle échappent, en effet, dans la forme s-cis, aux interactions dues aux hydrogènes situés en β-cis sur le cycle trigonal, interactions qui affectent moins l'oxygène car stériquement plus petit.

D'autre part, la littérature nous confirme la grande stabilité des formes s-cis par rapport aux formes s-trans. C'est le cas des diénophiles dans les synthèses de DIELS et ALDER, et des méthyl cétones cyclopropaniques par exemple. Cette conformation s-cis correspond d'ailleurs à un "ring current" dû à la conjugaison cycle-carbonyle-phényle correspondant à un recouvrement idéal des diverses orbitales stabilisant la molécule dans cette forme.

Si pour le récepteur primaire, la conformation s-cis semble donc prépondérante, on peut envisager de formuler également quelques remarques au niveau du récepteur secondaire.

En dehors d'une forme chaise ou bateau du cycle pipéridinique, le méthylène peut adopter deux positions, soit axiale soit équatoriale, à l'appui des travaux de N.L. ALLINGER et coll. (23) qui estiment que la parachlorophényl-4 méthyl-1 pipéridine existe, en équilibre, sous ces deux conformations. Etant donné que l'activité biologique est liée à la planéité de la chaîne, selon le schéma de P.A. JANSSEN, nous pouvons supposer que la conformation prédominante place équatorialement le méthylène.

En conclusion, il semble donc que ces molécules, à activité pharmacologique du type neuroleptique, puissent exister sous une conformation stable structuralement proche des butyrophénones aliphatiques.



PARTIE EXPERIMENTALE

La structure des différents produits synthétisés a été confirmée par :

- leurs spectres de résonance magnétique nucléaire enregistrés sur un appareil JEOL C 60 HL : le tétraméthylsilane (TMS) servant de référence interne.

- leurs spectres infrarouge effectués sur un appareil infracord PERKIN-ELMER modèle 257 en film mince entre deux lames de NaCl pour les produits liquides et agglomérés à une pastille de KBr pour les produits solides. On note F = Forte intensité ; m = moyenne intensité ; f = faible intensité.

Les points de fusion sont pris par projection sur un banc KOFLER.

Les divers composés ont été purifiés par chromatographie sur colonne et leur pureté contrôlée par chromatographie en couches minces (épaisseur 0,25 cm) en utilisant, respectivement, du gel de silice MERCK 70-325 mesh ASTM et GF 254.

Nous avons également employé, pour certains produits, la chromatographie en phase vapeur au moyen d'un appareil GIRDEL utilisant des colonnes de 3 m, du type SE 30 à 10 %.

Préparation de l'α-bromo parafluoro acétophénone

Nous avons utilisé la méthode décrite par R.M. COWPER et L.M. DAVIDSON (13) pour la préparation d'α-bromo acétophénone.

Dans un tricol de 500 cm^3 muni d'une agitation, d'un thermomètre et d'une ampoule isobare isolée de l'atmosphère extérieure par une garde à chlorure de calcium, on place 0,25 mole de parafluoro acétophénone dans 150 cm^3 d'éther anhydre. On catalyse la réaction par l'introduction de ∿ 0,5 g de chlorure d'aluminium finement pulvérisé.

On refroidit, par un bain de glace-eau, vers + 10° et on additionne goutte à goutte, sous agitation, 0,55 mole de brome. On note une décoloration du brome et une légère élévation de la température qu'on garde entre + 5° et + 10° au moyen du bain réfrigérant.

L'addition terminée, on maintient l'agitation durant 2 h. Puis, on chasse le solvant sous le vide de la trompe. On a alors une précipitation orangée. On reprend ce précipité par de l'éther de pétrole et on le filtre sur buchner. On le lave à l'éther de pétrole. Le solide blanc obtenu est alors séché au dessicateur sur anhydride phosphorique.

Ce produit semble assez fragile au contact de l'atmosphère extérieure et nous l'avons utilisé brut pour la suite de nos réactions.

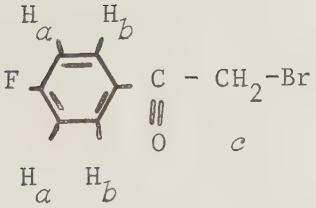
F = 48° - 50° ; Rdt = 96 % (Litt. (24) : F = 48° - 49°)

spectre IR : ν C = O : 1690 cm^{-1} (F)

ν C_6H_4 : 1600 cm^{-1} (F), région 850 cm^{-1} (F)

ν C-F : 1415 cm^{-1} (F), 1160 cm^{-1} (F)

spectre RMN (CCl_4) :



δ = 7,96 ppm (multiplet) 2 H : H_b

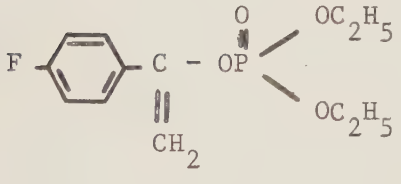
δ = 7,11 ppm (multiplet) 2 H : H_a

δ = 4,38 ppm (singulet) 2 H : H_c

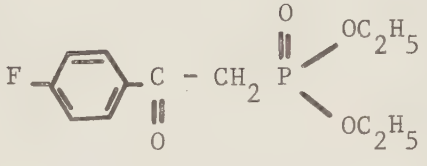
Préparation du parafluoro benzoyl méthylène phosphonate de diéthyle : 13

Dans un tricol de 500 cm^3, muni d'une agitation, d'un thermomètre, d'un réfrigérant descendant et d'une ampoule à solide, on place 0,3 mole de phosphite triéthylique. On porte la température vers 80° et on y additionne par petites fractions, l'α-bromo parafluoroacétophénone. On observe une élévation de la température et le bromure d'éthyle formé distille. On peut suivre la réaction par le volume de bromure d'éthyle récupéré.

L'addition terminée, on abandonne sous agitation en portant la température du milieu réactionnel vers 140° - 150° durant 30 minutes. En chromatographie en phase vapeur, on note la présente de deux pics correspondants au phosphate d'énol (A) et au phosphonate (B).



(A) 30 %



(B) 70 %

hydrolyse :

On porte à faible ébullition durant 5 à 10 minutes le mélange des dérivés phosphorés avec une solution aqueuse à 10 % d'acide chlorhydrique fumant dans la proportion en volume de 1 pour 5.

Un chauffage trop intense, trop long ou en milieu trop acide a des conséquences néfastes sur la réaction, rendant la distillation future très difficile.

La solution refroidie est ensuite extraite au chloroforme et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant est chassé sous le vide de la trompe. Le résidu est alors distillé sous le vide de la pompe.

- 1ère fraction :

$$Eb_{0,05} = 45° - 55°$$

correspondant à la parafluoroacétophénone provenant de l'hydrolyse acide du phosphate d'énol (A). Elle peut être recyclée.

- 2ème fraction :

$$Eb_{0,05} = 138° - 140° \; ; \; n_D^{21°} = 1,4935 \; ; \; Rdt = 60 \; \%$$

correspondant au parafluorobenzoyl méthylène phosphonate de diéthyle (B) dont la pureté est contrôlée par chromatographie en phase vapeur.

Analyse : $C_{12}H_{16}O_4PF$

Calc. %	C 52,55	H 5,88	P 11,30
Tr.	51,95	6,03	11,51

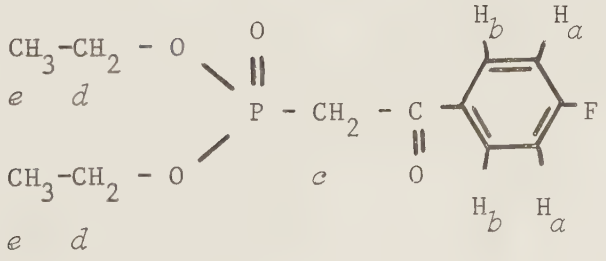
spectre IR : ν C = O : 1675 cm^{-1} (F)

ν P = O : 1255 cm^{-1} (F)

ν C_6H_4 : 3035 cm^{-1} (F), 1600 cm^{-1} (F), région 800 cm^{-1}

ν C -F : 1160 cm^{-1} (F)

spectre RMN ($CDCl_3$) :



δ = 8,07 ppm (multiplet) : 2 H : H_b

δ = 7,13 ppm (multiplet) : 2 H : H_a

δ = 4,17 ppm (multiplet) : 4 H : H_d

δ = 3,67 ppm (doublet) : 2 H : H_c ($J_{H_c - P}$ = 19,5 Hz)

δ = 1,28 ppm (triplet) : 6 H : H_e ($J_{H_e - H_d}$ = 7,5 Hz)

Remarque

Selon le même mode opératoire, mais en utilisant de l'α-chloro parafluoroacétophénone (produit Aldrich), nous obtenons le phosphate d'énol (A) pratiquement pur en chromatographie en phase vapeur.

$Eb_{0,01}$ = 110° - 112° ; Rdt ∿ 88 %

spectre IR :

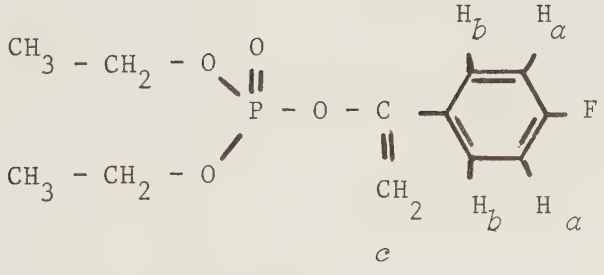
ν C = CH_2 : 1625 cm^{-1} (F)

ν C_6H_4 : 1600 cm^{-1} (F), région de 800 cm^{-1}

ν P = O : 1260 cm^{-1} (F)

ν C - F : 1160 cm^{-1} (F)

spectre RMN ($CDCl_3$) :



δ = 7,52 ppm (multiplet) : 2 H : H_b

δ = 7,02 ppm (multiplet) : 2 H : H_a

δ = 6,18 ppm (doublet) : 2 H : H_c (J = 2,4 Hz)

Préparation de chloro méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane : 4

Dans un tricol de 250 cm^3 muni d'une agitation, d'un thermomètre et d'une ampoule isobare reliée avec l'atmosphère extérieure par l'intermédiaire d'un bulleur, on place une suspension de 0,11 mole d'hydrure de sodium dans 100 cm^3 de diméthoxy-1,2 éthane anhydre. (L'hydrure de sodium commercial étant en suspension à $\sim$ 50 % dans de l'huile, on le débarasse de cette huile par lavages successifs au moyen de tétrahydrofuranne anhydre).

On y additionne, goutte à goutte, 0,1 mole de parafluoro-benzoyl méthylène phosphonate de diéthyle diluée dans son volume de solvant. On observe une élévation de la température qu'on maintient au-dessous de 25° par un bain d'eau froide. Un important dégagement gazeux est mis en évidence par le bulleur.

L'addition terminée, on abandonne 1 h sous agitation. On transvase l'ensemble dans un autoclave et on y ajoute 0,11 mole d'épichlorhydrine séchée sur sulfate de sodium et fraîchement distillée. On chauffe à 110° durant 20 h.

Le milieu réactionnel refroidi est hydrolysé par un mélange glace pillée-eau (50 g) et agité environ 1 h. On extrait alors à l'éther, sèche sur sulfate de sodium et chasse les solvants sous le vide de la trompe.

Le liquide marron foncé résiduel est distillé sous le vide de la pompe.

$Eb_{0,03}$ = 102° - 105° ; $n_D^{21°}$ = 1,5342 ; Rdt = 80 %

La chromatographie en phase vapeur montre un pic unique

Analyse : $C_{11}H_{10}OFCl$

Calc %	C 62,11	H 4,74	Cl 16,68
Tr.	62,05	4,82	16,75

2,4, DNP : F = 140° - 142° (recristallisé de l'alcool éthylique à 95°)

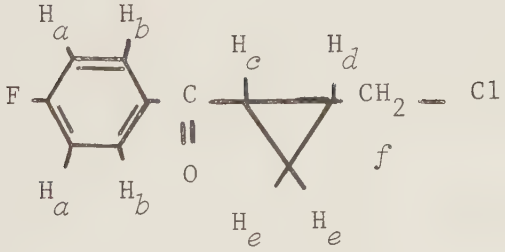
spectre IR : ν C = O : 1670 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 3005 cm^{-1} (F), 1030 cm^{-1} (F)

ν C_6H_4 : 1600 cm^{-1} (F), région de 800 cm^{-1}

ν C - F : 1160 cm^{-1} (F)

spectre RMN (CCl_4)



δ = 7,95 ppm (multiplet) : 2 H : H_b

δ = 7,12 ppm (multiplet) : 2 H : H_a

δ = 3,58 ppm (multiplet) : 2 H : H_f

δ = 2,65 ppm (multiplet) : 1 H : H_c

δ = de 2 ppm à 0,90 ppm (massif) : 3 H

Préparation de diéthylamino méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane: I n°1

Dans un autoclave de 100 cm^3, on place 0,05 mole de chloro méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane, 0,15 mole de diéthylamine et 30 cm^3 de toluène anhydre. On y ajoute quelques cristaux d'iodure de potassium. On chauffe vers 100° durant 3 h. Après refroidissement, on filtre sur buchner les paillettes de précipité blanc de sel d'amine formé au cours de la manipulation. Le filtrat est évaporé sous vide de la trompe, puis distillé.

$Eb_{0,05}$ = 118° - 120° ; $n_D^{18°}$ = 1,5133 ; Rdt 78 %

La chromatographie en phase vapeur révèle un pic unique

Analyse : $C_{15}H_{20}NOF$

Calc. %	C 72,24	H 8,09	N 5,62
Tr.	71,89	8,36	5,52

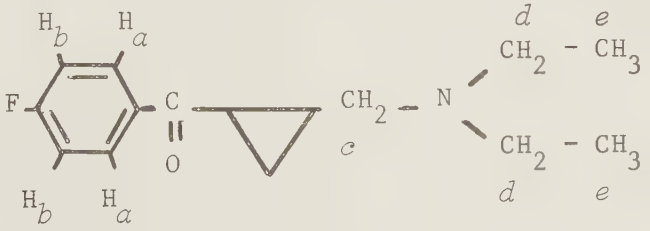
spectre IR : ν C = O : 1670 cm^{-1} (F)

ν C_6H_4 : 1600 cm^{-1} (F), région 800 cm^{-1}

ν C - F : 1160 cm^{-1} (F)

Apparition d'une série de bandes aux alentours de 2800 cm^{-1} attribuable à la vibration de la fonction aminée.

spectre RMN (CCl_4) :



δ = 8 ppm (multiplet) : 2 H : H_a

δ = 7,05 ppm (multiplet) : 2 H : H_b

δ = 2,50 ppm (multiplet) : 6 H : $H_e + H_d$

δ = de 2 ppm à 1,3 ppm (massif) : 4 H

δ = 1 ppm (multiplet) : 6 H : H_e

Remarque :

Après 75 h d'un chauffage, à reflux du toluène, dans les mêmes conditions, la réaction ne conduit qu'à 70 % de dérivé cyclopropanique aminé.

Préparation de benzyl méthyl amino-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane:I n°2.

Dans un ballon de 100 cm^3, on chauffe à reflux durant 16 h, un mélange de 0,05 mole de chlorométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane, de 0,12 mole de benzyl méthyl amine dans 30 cm^3 de toluène anhydre en présence de quelques cristaux d'iodure de potassium.

On filtre sur buchner le précipité de sel d'amine formé et on évapore sous le vide de la trompe puis à la pompe pour chasser l'amine en excès et on distille :

$Eb_{0,05}$ = 165° - 168° ; n_D^{18} = 1,5403 ; Rdt en brut $\sim$ 90 %

Le produit se décompose à la distillation.

spectre IR : ν C = O : 1665 cm^{-1} (F)

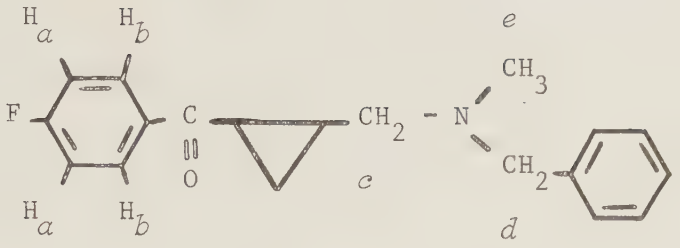
ν C_6H_4 : 1595 cm^{-1} (F), 745 cm^{-1} et 650 cm^{-1} (F)

ν C - F : 1150 cm^{-1} (m)

ν cyclopropane : 3025 cm^{-1} (F), 1035 cm^{-1} (F)

apparition de bandes caractéristiques dans la région de 2800 cm^{-1} attribuables à la fonction aminée.

spectre RMN (CCl_4) :



δ = 8,15 ppm (multiplet) : 2 H : H_b

δ = 7,27 ppm (multiplet) : 7 H : 5 H benzéniques + H_a

δ = de 4 ppm à 3,2 ppm (massif) : 4 H : H_c + H_d

δ = 2,32 ppm (singulet) : 3 H : H_e

δ = de 2,2 ppm à 1 ppm (massif) : 4 H

Préparation de morpholino méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane:I n°3

Dans un ballon de 100 cm^3, on porte à reflux durant 3 h un mélange de 0,05 mole de chloro méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane et de 0,12 mole de morpholine en présence de quelques cristaux d'iodure de potassium dans 30 cm^3 de diméthoxy-1,2 éthane anhydre.

La suite est identique aux essais précédents.

$Eb_{0,05}$ = 127° - 129° ; $n_D^{20°}$ = 1,5348 ; Rdt = 82 %

Analyse : $C_{15}H_{18}NO_2F$

Calc %	C 68,40	H 6,89	N 5,32
Tr.	68,01	7,05	5,55

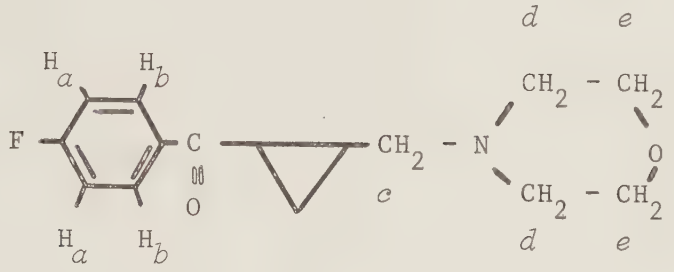
spectre IR : ν C = O : 1670 cm^{-1} (F)

ν C_6H_4 : 1600 cm^{-1} (F), région de 850 cm^{-1}

ν cyclopropane : 3035 cm^{-1} (m), 1035 cm^{-1} (m)

apparition de bandes caractéristiques dans la région de 2800 cm^{-1} attribuables à la fonction aminée.

spectre RMN (CCl_4) :



δ = 7,97 ppm (multiplet) : 2 H : H_b

δ = 7,03 ppm (multiplet) : 2 H : H_a

δ = 3,45 ppm (multiplet) : 4 H : H_e

δ = 2,37 ppm (multiplet) : 6 H : H_c + H_d

δ de 1,6 ppm à 0,85 ppm (massif) : 4 H

Préparation de piperidino méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane: I n°4

Dans un ballon de 100 cm^3 on porte vers 100° durant 3 h un mélange de 0,05 mole de chlorométhyl-1 parafluoro benzoyl -2 cyclopropane et de 0,12 mole de pipéridine dans 30 cm^3 de triéthyl amine anhydre.

La suite est identique aux essais précédents.

$Eb_{0,03}$ = 131° ; n_D^{19} = 1,5298 ; Rdt = 80 %

Analyse : $C_{16}H_{20}NOF$

Calc. %	C 73,52	H 7,72	N 5,36
Tr.	73,82	7,67	5,49

spectre IR : ν C = O : 1672 cm^{-1} (F)

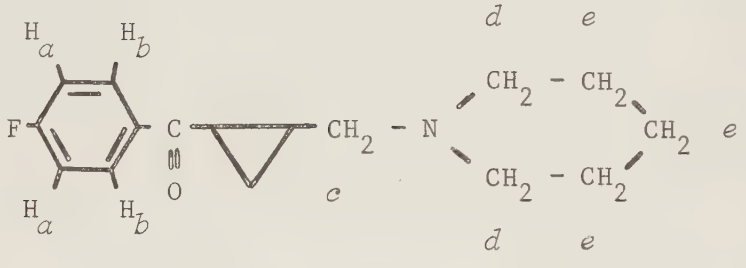
ν C_6H_4 : 1600 cm^{-1} (F), région de 800 cm^{-1}

ν cyclopropane : 3040 cm^{-1} (m), 1035 cm^{-1} (m)

ν C - F : 1155 cm^{-1} (F)

apparition de bandes caractéristiques vers 2800 cm^{-1} attribuables à la fonction aminée.

spectre RMN (CCl_4) :



δ = 7,97 ppm (multiplet) : 2 H : H_b

δ = 7,05 ppm (multiplet) : 2 H : H_a

δ = 3,52 ppm (multiplet) : 2 H : H_c

δ = 2,30 ppm (multiplet) : 4 H : H_d

δ = de 1,92 ppm à 0,70 ppm (massif) : 10 H

Préparation de l'(oxo-2' benzimidazolinyl-1') pipéridino méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane : II n° 1

Nous avons utilisé la méthode décrite par P.A. JANSSEN et coll. (16). On porte à reflux, dans 450 cm^3 de méthyl isobutyl cétone anhydre, un mélange de 0,05 mole de chlorométhyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane et de 0,04 mole de (oxo-2' benzimidazolinyl-1')-4 pipéridine en présence de 10 g de carbonate de potassium sec et de quelques cristaux d'iodure de potassium.

On chauffe durant 72 h. La solution est jaune, limpide avec un précipité grisâtre qui se dépose au fond du ballon. On filtre ce précipité sur buchner. Le filtrat est évaporé ensuite à sec sous le vide de la trompe. Le précipité est dissout dans 30 cm^3 d'eau et extrait au chloroforme puis séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec sous le vide de la trompe. Ces deux résidus gommeux obtenus présentent la même tache en chromatographie en couches minces (éluant dioxanne-benzène 15/5). Par trituration dans l'éther, on obtient, après filtration et séchage une poudre couleur sable.

Devant l'insolubilité ou la trop grande solubilité de ce produit dans les solvants habituels de recristallisation, nous l'avons purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice : éluant dioxanne-benzène(15/5). La fraction récupérée présente un spot unique en chromatographie en couches minces : Rf = 0,78,éluant dioxanne-benzène (15/5), révélateur : réactif de Dragendorff (†).

F = 163° - 164° ; Rdt 80 %

Analyse : $C_{23}H_{24}N_3O_2F$:

Calc. %	C 70,19	H 6,15	N 10,68
Tr.	70,08	6,12	10,70

(†) Ce réactif est obtenu selon la formule de BREGOFF et DELWICHE pour l'identification des bases quaternaires. Il s'agit d'une solution acide de sous-nitrate de bismuth. Nous l'avons préparé selon la méthode décrite dans : "Révélateurs pour la chromatographie en couches minces et sur papier" E. MERCK AG. Darmstadt, Allemagne, p. 50 .

spectre IR :

La vibration des deux $\nu C = O$ correspond à une bande d'absorption intense centrée à 1680 cm^{-1}

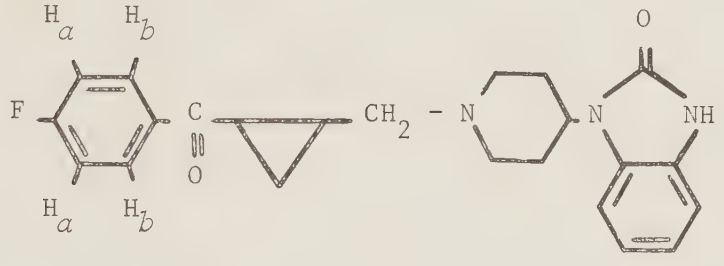
ν phényle : 1595 cm^{-1} (F) et région de 750 cm^{-1}

ν C - F : 1155 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 1030 cm^{-1} (m)

bandes caractéristiques des diverses fonctions aminées à 3150 cm^{-1} et 2800 cm^{-1}.

spectre RMN (acétone deutériée) :



δ = 8,03 ppm (multiplet) : 2 H : H_b

δ = 7,12 ppm (multiplet) : 6 H : H_a + 4 H phényle

δ = de 4,66 ppm à 0,67 ppm (massifs) : 16 H

Préparation du carbamyl-4' pipéridino-4') pipéridino méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane : II n° 2

Le mode opératoire est identique à l'essai précédent. La trituration dans l'éther du résidu gommeux obtenu permet d'obtenir, après filtration et séchage, une poudre couleur sable.

L'insolubilité ou la trop grande solubilité de ce produit dans les solvants habituels rend difficile une recristallisation. On a cependant pu recristalliser du dioxanne-éther (8/2).

F = 174° - 175° ; Rdt 90 %

En chromatographie en couches minces : éluant dioxanne-acétone (1/1), un spot unique est révélé au réactif de Dragendorff : Rf = 0,82.

Le passage sur une colonne de silice (éluant dioxanne-acétone) semble altérer le produit.

Analyse : $C_{22}H_{30}N_3O_2F$

Calc. %	C 68,17	H 7,80	N 10,85
Tr.	67,59	7,52	10,98

spectre IR : ν C = O (cétonique) : 1670 cm^{-1} (F)

ν C = O (amide) : 1685 cm^{-1} (m)

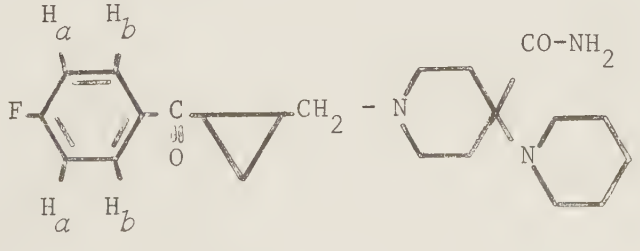
ν cyclopropane : 1030 cm^{-1} (m)

ν C - F : 1155 cm^{-1} (F)

ν phényle : 1595 cm^{-1} (F)

bandes caractéristiques vers 3400 cm^{-1} et 2800 cm^{-1} attribuables aux fonctions aminées.

spectre RMN ($CDCl_3$) :



δ = 7,95 ppm (multiplet) : 2 H : H_b

δ = 7,15 ppm (multiplet) : 2 H : H_a

δ = 6,63 ppm (singulet étalé) : 2 H : H_c

δ = 3 ppm à 0,55 ppm (massif) : 24 H

Préparation de l'(acétyl-4' phényl-4') pipéridino méthyl-1 para-fluorobenzoyl-2 cyclopropane : II n° 3

L'acétyl-4 phényl-4 pipéridine est commercialisée sous la forme de son chlorhydrate. On obtient l'amine libre par un lavage avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium suivie d'une extraction chloroformique. On décante, on sèche la couche organique sur sulfate de sodium et chasse le solvant sous vide de la pompe. L'amine libre obtenue est utilisée brute.

Le mode opératoire de la condensation de cette amine sur la cétone cyclopropanique est identique aux essais précédents. La trituration dans l'éther du résidu gommeux conduit à un produit recristallisé du dioxanne-éther.

F = 106° - 108° ; Rdt $\sim$ 88 %

spot unique (Rf = 0,83) en chromatographie en couches minces, éluant dioxanne-eau (9/1), révélé au réactif de Dragendorff.

Analyse : $C_{24}H_{26}NO_2F$

Calc. %	C 75,95	H 6,91	N 3,69
Tr.	75,61	6,90	3,64

spectre IR : ν C = O (acétyle) : 1705 cm^{-1} (F)

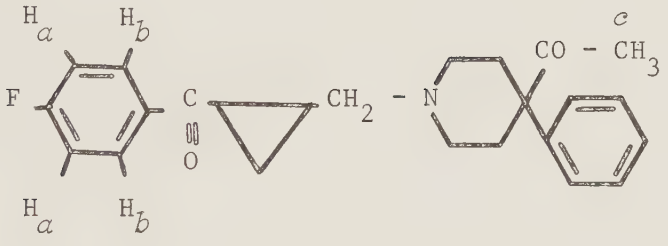
ν C = O (liée au cycle) : 1670 cm^{-1} (F)

ν phényle : 1595 cm^{-1} (F), région de 750 cm^{-1}

ν cyclopropane : 1030 cm^{-1} (F)

bandes caractéristiques vers 2800 cm^{-1} attribuables à la fonction aminée.

spectre RMN ($CDCl_3$) :



δ = 8 ppm (multiplet) : 2 H : H_b

δ = 7,12 ppm (multiplet) : 7 H : 5 H benzéniques + H_a

δ = de 3,12 ppm à 2 ppm (massif) : 10 H

δ = 1,90 ppm (singulet) : 3 H : H_c

δ = de 1,72 ppm à 0,75 ppm (massif) : 4 H

Préparation du (phényl-4' pyrrolidinamido-4') pipéridino méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane : II n° 4

L'amine de départ est libérée de son chlorhydrate selon le principe décrit à l'essai précédent.

La condensation est obtenue suivant un mode opératoire identique aux essais précédents.

Le produit récupéré, après trituration dans l'éther, est recristallisé du dioxanne-éther.

F = 180° - 182° ; Rdt ∿ 90 %

spot unique (Rf = 0,79) en chromatographie en couches minces, éluant dioxanne-acétone (9/1), révélé au réactif de Dragendorff.

Analyse : $C_{27}H_{31}N_2O_2F$

Calc. %	C 74,61	H 7,20	N 6,45
Tr.	75,02	7,43	6,22

spectre IR : ν C = O (lié au cycle) : 1665 cm^{-1} (F)

ν C = O (amide) : épaulement à 1615 cm^{-1} (m)

ν phényle : 1595 cm^{-1} (F), région 750 cm^{-1}

ν cyclopropane : 1035 cm^{-1} (m)

ν C - F : 1155 cm^{-1} (F)

bandes caractéristiques vers 2800 cm^{-1} attribuables à la fonction aminée.

Préparation de 1'(hydroxy-4' parachlorophényl-4') pipéridino méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane : II n° 5

Le mode opératoire est identique aux essais précédents. La durée du reflux est limitée à 18 h.

Devant la difficulté de cristallisation du produit résiduel gommeux obtenu, on opère une chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant acétone-dioxanne (6/4).

F = 115° - 117° (Litt. (8) F = 124° - 125° composé "trans"
F = 158° - 159° composé "cis")

Rdt ∿ 85 %

spot unique (Rf : 0,76) en chromatographie en couches minces, révélateur réactif de Dragendorff.

Analyse : $C_{22}H_{23}NO_2FCl$

Calc. %	C 68,12	H 5,96	N 3,61	Cl 9,16
Tr.	67,69	6,21	3,48	9,24

spectre IR : ν OH : 3395 cm^{-1} (F)

ν C = O : 1670 cm^{-1} (F)

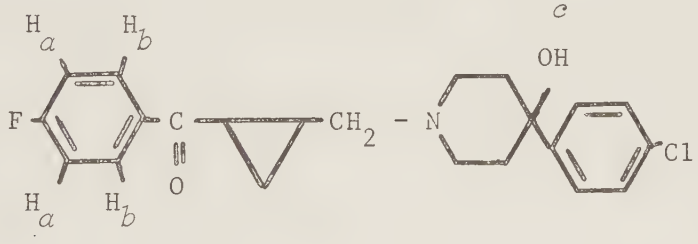
ν phényle : 1600 cm^{-1} (F)

ν C - F : 1155 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 1010 cm^{-1} et 1032 cm^{-1} (m)

bandes caractéristiques vers 2800 cm^{-1} attribuable à la fonction aminée.

spectre RMN (Acétone deutériée) :



δ = 7,95 ppm (multiplet) : 2 H : H_b

δ = 7,15 ppm (multiplet) : 6 H : H_a + 4 H phényle

δ = 3,65 ppm (singulet) : 1 H : H_c

δ = de 2,95 ppm à 0,45 ppm (massifs) : 14 H

Préparation de chlorométhyl-1 acétyl-2 cyclopropane

On l'obtient par réaction du carbanion de l'oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle sur l'épichlorhydrine (18).

$Eb_{12} = 72° - 73°$; $n_D^{20} = 1,4642$; Rdt ∿ 55 %

Le composé obtenu est trans. Nous en avons également déterminé la conformation : ∿ 15 % de forme s-trans et ∿ 85 % de forme s-cis.

Préparation de l'(oxo-2' benzimidazolinyl-1') pipéridino méthyl-1 acétyl-2 cyclopropane : II n° 6

Il a été obtenu par condensation directe, selon le mode opératoire décrit aux essais précédents, de l'amine pipéridinique correspondante sur le chlorométhyl-1 acétyl-2 cyclopropane.

Le résidu gommeux est précipité par trituration dans l'éther. On le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice ; éluant dioxanne-acétone (1/1).

$F = 142°$; Rdt ∿ 80 %

spot unique (Rf = 0,62) en chromatographie en couches minces, révélé au réactif de Dragendorff.

Analyse : $C_{18}H_{23}N_3O_2$

Calc. %	C 68,96	H 7,40	N 13,41
Tr.	69,28	7,65	13,32

spectre IR :

La vibration des deux ν C=O correspond à une bande d'absorption intense centrée à 1680 cm^{-1}

ν phényle : 1620 cm^{-1} (f) et région de 750 cm^{-1}

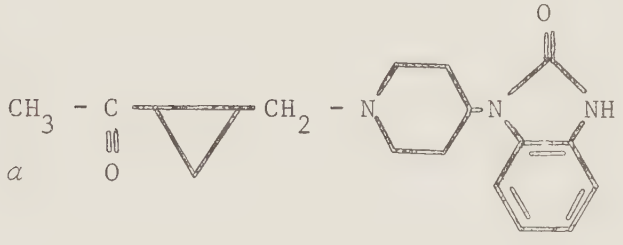
ν CH_3-CO : 1485 cm^{-1} (F)

ν C - F : 1162 cm^{-1} (F)

ν cyclopropane : 1030 cm^{-1} (m) et 1005 cm^{-1} (f)

Série de bandes entre 3200 cm^{-1} et 2800 cm^{-1}.

spectre RMN (Acétone deutériée)



δ = 7,05 ppm (multiplet) : 4 H benzéniques

δ = de 4,10 ppm à 0,55 ppm (massifs) : 16 H

δ = 2,15 ppm (singulet) : H_a

BIBLIOGRAPHIE

1. - R.E. TEDESCHI, D.H. TEDESCHI, P.L. AMES, L. COOK, P.A. MATTIS et E.J. FELLOWS, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1959, 102, 380.
2. - A. BURGER et W.L. YOST, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 2198.
3. - "Pharmacodynamie biochimique" 1961 Masson et Cie, Paris.
4. - N.J. HARPER, Actualités de chimie thérapeutique, mars 1969.
5. - Dictionnaire VIDAL : 1964, Paris, p. 948.
6. - C. KAISER, H. HEIGHTS, C.L. ZIRKLE, U.S.P. 3.553.226.
7. - a) P.A. JANSSEN, C. VAN de WESTERINGH, A.H.M. JAGUENEAU, P.J.A. DEMOEN, B.K.F. HERMANS, G.M.P. Van DAELE, K.H.L. SCHELLEKENS, C.A.M. Van der EYCKEN et C.J.E. NIEMEGEERS, J. Med. Pharm. chem., 1959, 1, 282.
   b) P.A. JANSSEN, J. Med. chem., 1968, 11, 797.
8. - G. BOURGERY, Thèse, Paris, 1970.
9. - G. MOUZIN, Thèse, Paris, 1967.
10. - L. Mac COY, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6568.
11. - Von R. BINDER et H. WEHRLI, Helv. chim. Acta, 1968, 51, 1989.
12. - G. STURTZ, Thèse, Paris, 1964.
13. - R.M. COWPER et L.H. DAVIDSON, Organic Syntheses collect. II, p. 480.
14. - J. SEYDEN-PENNE, T. STRZALKO, M. PLAT, Tetrahedron Letters, 1965, 50, 4597.
15. - T. STRZALKO, J. SEYDEN-PENNE, C.R. Acad. Sci. 1968, 267 C, p. 900 et références citées.
16. - P.A.J. JANSSEN, U.S.P. 3155669 et 3155670.
17. - S. LECOLIER et G. TROUILLER, Chimie Thérapeutique, 1969, 6, 437.
18. - G. STURTZ, Bull. Soc. chim. 1964, p. 2349.
19. - P.A. JANSSEN et collaborateurs, Journée d'Etude D.R.M.E. décembre 1964.
20. - J.L. PIERRE et P. ARNAUD, Bull. Soc. chim. 1966, p. 1690.
21. - H.M. Mac CONNEL, J. chem. Phys. 1957, 27, 226.
22. - J.L. PIERRE, Thèse,Grenoble, 1966.
23. - N.L. ALLINGER, J.G.D. CARPENTER, F.N. KARKOWSKI, Tetrahedron Letters 1964, 45, 3345.
24. - R.E. LUTZ et collaborateurs, J. org. Chem. 1947, 12, 617.

EVALUATIONS PHARMACOLOGIQUES PRELIMINAIRES

Etant donné le temps nécessaire à la réalisation des tests pharmacologiques, nous ne pouvons apporter ici que des résultats préliminaires, les détails de l'expérimentation sortant du cadre de ce travail. Nous nous contenterons donc de dégager les tendances générales sur l'orientation biologique de ces molécules.

Au niveau des α-amino-cétones α'-cyclopropaniques, l'étude a été accomplie en vue d'une recherche d'éventuels analgésiques et anesthésiques. Les produits ont été testés sous forme de chlorhydrate. Le peu de résultats recueillis ne nous permet pas d'en discuter. Par contre, sous la forme d'iodure d'ammonium quaternaire, ils présentent une action paralysante du type décaméthonium. L'influence du noyau cyclopropane est mise en évidence par rapport à des α-amino-cétones α'-éthyléniques dont l'activité est nulle ou très faible. Il apparait que l'efficacité de ces composés est inversement proportionnelle à la taille des substituants portés par l'azote. De même, on peut attribuer une importance à la fonction carbonyle, l'activité diminuant lorsqu'on passe à l'alcool puis à l'ester correspondant.

Ceci nous a amené à étudier la série des alcools secondaires et tertiaires dérivés des α-amino-cétones α'-cyclopropaniques. L'analyse pharmacologique de ces molécules est récente. Les premiers résultats laissent entrevoir certaines actions intéressantes en tant qu'anesthésique local notamment au niveau des chlorhydrates des esters d'alcools secondaires. Ayant synthétisé et expérimenté biologiquement des esters dérivés de γ-dialkyl amino β-hydroxy phosphonates de dialkyle, nous pourrons situer, à la suite de cette étude, la corrélation existant entre un groupement phosphonate et un cycle trigonal.

La série des amino-méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane a été développée plus rapidement par analogie avec les bases pipéridiniques de butyrophénones commercialisées actuellement comme d'excellents neuroleptiques. Les premiers résultats obtenus semblent attribuer à certains de nos produits une orientation assez nette vers une activité neuroleptique intéressante. Nous envisageons un screening plus complet ainsi que l'élaboration de nouvelles structures recherchant l'influence des substituants portés par l'azote pipéridinique.

Il apparaît donc difficile de formuler une conclusion générale sur l'orientation pharmacologique que peuvent prendre les divers produits cyclopropaniques synthétisés. Cependant, comme l'a souligné une mise au point récente de H. PACHECO et J. COSTA, la recherche de corrélations entre les propriétés physicochimiques des médicaments et leur activité offre un intérêt de tout premier ordre. Il correspond au but que nous nous étions fixés en débutant ce travail de thèse et qu'il sera possible de développer en fonction de l'évaluation pharmacologique en cours.

Nous tenons à exprimer nos remerciements à Madame TAZIEFF, Chef du Service de l'Institut Pasteur (Paris), à Monsieur TROUILLER, Chef du Service d'Etudes de Biologie et de Chimie (S.E.B.C.) (Vert-Le-Petit), à Monsieur BUSCH, Chef du Service du C.E.R.M. (Riom), qui ont contribué à la recherche de l'activité pharmacologique de nos produits.

CONCLUSION

L'élaboration d'une corrélation structure-activité a motivé ce travail de recherches. Bien que la littérature propose de nombreuses méthodes de création du noyau cyclopropanique, d'incontestables difficultés éliminent beaucoup de ces réactions lorsqu'il faut associer au cycle trigonal des fonctions carbonyle et aminée.

Au cours du premier chapitre, nous avons synthétisé des α-amino-cétones α'-cyclopropaniques. La grande réactivité des carbanions phosphonates, nous a permis d'y parvenir. Pour cela, nous avons dû synthétiser des γ-amino β-cétophosphonates de dialkyle, le passage au cyclopropane ne nécessitant alors qu'un seul stade réactionnel. Cette méthode offre donc à la chimie des petits cycles des possibilités de synthèse diverses et importantes. La réaction s'étant avérée stéréospécifique puisque conduisant uniquement au composé trans, un mécanisme de formation a été proposé faisant intervenir un intermédiaire phosphate.

Les méthodes physico-chimiques (R.M.N. et I.R.) nous ont permis, dans le deuxième chapitre, de déterminer la configuration de ces α-amino-cétones α'-cyclopropaniques. Il est prouvé que seul le composé trans est obtenu. Nous avons envisagé d'approfondir cette étude en recherchant les conformations possibles. La possibilité d'un conformère privilégiée a été proposé bien que de nombreux paramètres demandent à être déterminés pour permettre une conclusion définitive. Enfin, dans le cadre d'une étude structure-activité, nous avons étudié l'action d'agents réducteurs sur ces α-amino-cétones α'-cyclopropaniques. Ces réactions sont normales et conduisent avec d'excellents rendements aux alcools secondaires et tertiaires correspondants.

Le troisième chapitre constitue une application intéressante à cette méthode de création du noyau cyclopropanique. Des dérivés cyclopropaniques de bases pipéridiniques du type de l'halopéridol mettent en oeuvre dans leurs synthèses de nombreux stades réactionnels du fait même de la réactivité des fonctions cétonique et aminée qu'ils renferment. La condensation d'un oxiranne, l'épichlorhydrine, sur le carbanion du parafluorobenzoylméthylène phosphonate de diéthyle permet d'obtenir le

chloro méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane. La substitution nucléophile du chlore par des amines diversement substituées ouvre la voie à toute une série de composés analogues cyclopropaniques des butyrophénones basiques, neuroleptiques puissants.

Aucune conclusion n'est possible actuellement sur le plan activité pharmacologique. Cependant et d'après les premiers résultats des tests effectués, certains produits révèlent des propriétés intéressantes. On peut donc espérer poursuivre cette étude structure-activité en liaison avec les résultats des évaluations biologiques.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I

Synthèse d'α-amino-cétones α'-cyclopropaniques 4

I. Introduction 4
II. Généralités 4
III. Résultats expérimentaux 12
IV. Mécanisme envisagé 16
V. Partie expérimentale 21
VI. Bibliographie 41

CHAPITRE II

Sur quelques propriétés spectrales et chimiques des α-amino-cétones α'-cyclopropaniques..... 44

I. Etude de résonance magnétique nucléaire 44

A. Introduction 44
B. Résultats spectrographiques 45

II. Caractéristiques spectrographiques infrarouge

A. Introduction 51
B. Résultats spectrographiques 52
C. Discussion 53

III. Réactivité chimique des α-amino-cétones α'-cyclopropaniques

A. Généralités 55
B. Résultats expérimentaux 55

IV. Partie expérimentale 60

V. Bibliographie 74

Pages

CHAPITRE III

Le parafluorobenzoyl méthylène phosphonate de diéthyle: intermédiaire de synthèse de dérivés amino-méthyl-1 parafluorobenzoyl-2 cyclopropane.

I. Introduction 76
II. Généralités 78
III. Résultats expérimentaux - discussion - 82
IV. Partie expérimentale 93
V. Bibliographie 113

EVALUATIONS PHARMACOLOGIQUES PRELIMINAIRES 114

CONCLUSION 116

Le Président du Jury :

P. SAUMAGNE

VU et PERMIS d'IMPRIMER

BREST le *16 Décembre 1971*

Le Président de l'Université de Bretagne Occidentale :

R.F. LE BRIS